

Aus der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Charité

Direktor: Professor Dr. med. habil. G. Baumann

DISSERTATION

Thema:

"Klinische Wirkung des Crataegus-Extraktes Li 132 bei der Therapie der Herzinsuffizienz im Stadium II der New York Heart Association. Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an n = 73 Patienten"

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der
Humboldt-Universität zu Berlin

von

Herrn Andreas Alexander
geboren am 11.11.1966 in Berlin

Dekan: Professor Dr. med. habil. Sterry

Gutachter:

1. Privatdozent Dr. med. A. Förster, Berlin
2. Privatdozent Dr. med. K. Kothe, Barby
3. Professor Dr. med. habil. M. Bühring, Berlin

eingereicht: November 1995

Datum der Promotion: 22. Juni 1996

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Historisches über Crataegus	1
1.2.	Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	2
1.2.1.	Ätiologie	2
1.2.2.	Pathogenese	4
1.2.2.1.	Hämodynamik des gesunden und des insuffizienten Herzens	4
1.2.2.2.	Mechanismen zur Kompensation einer Herzinsuffizienz	6
1.3.	Epidemiologie	11
1.4.	Therapiekonzepte bei der Herzinsuffizienz	11
1.4.1.	Klassische Therapie	12
1.4.1.1.	Körperliche Belastbarkeit, Entspannungs- und Bewegungsverfahren	12
1.4.1.2.	Diuretika	13
1.4.1.3.	Vasodilatoren	14
1.4.1.4.	Positiv inotrope Substanzen	15
1.4.2.	Neue Medikamentengruppen	16
1.5.	Pharmazie und Pharmakologie von Crataegus-Spezies	18
1.6.	Klinische Wirkungen von Crataegus	21
2.	Aufgabenstellung	22
3.	Methodik	23
3.1.	Methodisches Konzept	23
3.2.	Patienten	25
3.3.	Studiendurchführung	27
3.4.	Prüfparameter	31
3.4.1.	Beschwerde-Score	31
3.4.2.	Subjektive, globale Besserung (Patientenurteil)	31
3.4.3.	Druck-Frequenz-Produkt	32
3.4.4.	Arbeitstoleranz	32
3.4.5.	Individuelle maximale Sauerstoffventilation	33
3.4.6.	Respiratorische anaerobe Schwelle	34
3.5.	Statistik	37
4.	Ergebnisse	38
4.1.	Beschwerde-Score	38
4.2.	Patientenurteil	43
4.3.	Druck-Frequenz-Produkte in Ruhe, am Ende der Rampen- und der Ausdauerbelastung	44
4.3.1.	DFP in Ruhe	44
4.3.2.	DFP bei Abbruch der Rampenbelastung	45
4.3.3.	DFP am Ende der Ausdauerbelastung	46

4.4.	Arbeitstoleranz	47
4.5.	Maximale Sauerstoffventilation in der Rampenbelastung	48
4.6.	Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle	49
4.6.1.	Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle in der Rampenbelastung	50
4.6.2.	Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle i.d. Ausdauerbelastung	51
4.8.	Verträglichkeit und unerwünschte Wirkungen	52
5.	Diskussion	53
6.	Zusammenfassung	63
7.	Literaturverzeichnis	65
8.	Danksagung	73

1. EINLEITUNG

1.1 Historisches über Crataegus

Vor etwa 800 Jahren schrieb die im Gebiet von Basel lebende Nonne Hildegard von Bingen (um 1098-1179) in ihrem 3. Buch "Von den Bäumen": "Der Weißdorn hat weder die rechte Wärme noch die rechte Kälte, wie das Unkraut, ...so daß weder sein Saft noch seine Frucht zu Heilmitteln und zu anderem Gebrauch des Menschen dienen" (66). Aus den Forschungen der Baseler Hildegard-Gesellschaft geht hervor, daß sie sich dabei vorrangig auf Arbeiten von Hippokrates und Galenus stützte. Ihr Werk "Liber subtilitatum diversarum naturarum creaturarum" (etwa zwischen 1150 und 1160 geschrieben) ist eine der bedeutendsten Quellen naturkundlichen Wissens des Mittelalters (21). Es ist also anzunehmen, daß der Weißdorn vor dem 11. Jahrhundert keine Rolle in der neuzeitlichen Heilkunde gespielt hat.

Um 1300 empfahl Petrus de Crescentiis (1230 oder 1233-1320/21) die Blüten des Crataegus gegen Gicht (129; 20). Hieronymus Bock (1498-1554) beschrieb in dem Buch "New Kreütter Buch von vnderscheydt Würkung vnd namen der Kreütter so in Teütschen landen wachsen" von 1539 die Frucht als "wirksam gegen Durchfall und den Fluß von Frauen" (118; 22).

Im 16. Jahrhunderts behandelte Quercetanus - Leibarzt des englischen Königs Heinrich VIII.- dessen Altersbeschwerden erfolgreich mit Weißdorn (129). Im 17. und 18. Jahrhundert fand die Pflanze Eingang in die Therapie verschiedener Herzerkrankungen.

Der irische Arzt Thomas Green führte Crataegus zudem im 19. Jahrhundert in die Homöopathie ein (129). Die Amerikaner Jennings und Clement befaßten sich 1896 beziehungsweise 1898 mit den therapeutischen Wirkungen des Weißdorns bei der Angina pectoris (129). Bereits 1900 weiß man aus praktischen Erfahrungen, daß die Tinctura Seminis Crataegi oxyacanthae eine sehr deutliche, tonische Wirkung auf das kranke Herz ausübt (117).

Die heutigen Indikationen für den Einsatz von Crataegus sind in der Monographie der Kommission E des Bundesgesundheitsamtes vom 22. Dezember 1983 zusammengefaßt (84). Es ist anzumerken, daß sich diese Indikationsliste zur Zeit in Überarbeitung befindet.

- a) - Herzinsuffizienz im Stadium I und II gemäß New York Heart Association
- b) - Druck- und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend
- c) - noch nicht digitalisbedürftiges Altersherz
- d) - leichte Formen bradykarder Herzrhythmusstörungen

1.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

1.2.1 Ätiologie

Erkrankungen, die eine Reduktion der kontraktiven Kardiomyozyten verursachen, münden nach unterschiedlich langer Zeit und mit sehr variabler Prognose in den klinisch als Herzinsuffizienz bezeichneten Zustand einer verminderten Pumpfunktion.

Zum ersten handelt es sich um Herzkrankheiten infolge einer chronisch verminderten koronaren Versorgung des Myokards (koronare Herzkrankheit, KHK). Die reduzierte koronare Perfusion ruft lokale oder globale Veränderungen des Herzmuskels hervor. Bei geringfügiger Perfusionsabnahme kommt es zu metabolisch-funktionellen und bei höhergradiger Durchblutungsstörung zu strukturellen Veränderungen des Myokards. Das Resultat ist die partielle oder totale myokardiale Unterfunktion. Zum nosologischen Formenkreis der KHK gehören die chronisch ischämische Herzkrankheit (CIHK), das Angina-pectoris-Syndrom (APS), die stillen Ischämien (SI) und der akute Myokardinfarkt (AMI).

Die KHK ist Hauptursache in der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz. Sie ist heute noch mit Abstand die häufigste Ursache dieses Krankheitsbildes. 74% aller Fälle sind Folge einer KHK (18). Die Prävalenz der KHK korreliert eng mit dem Lebensalter. In den letzten zwanzig Jahren hat die Mortalitätsrate infolge der CIHK, des APS, der SI und des AMI jedoch in mehreren westeuropäischen Staaten (Großbritannien, Finnland) und in den USA abgenommen (57a).

Durch die chronische Unterversorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff kommt es zum Zelluntergang. Eine wesentliche Bedeutung kommt den SI zu, das heißt den symptomlos ablaufenden, akuten Perfusionsstörungen im Koronarkreislauf. Sie treten erheblich häufiger auf als Symptome des APS (etwa 8fach häufiger). Da nun SI und Angina pectoris Anfälle wahrscheinlich bei ein und demselben Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit auftreten, läßt die Häufigkeit der APS-Anfälle keine Aussage über den Grad der resultierenden zellulären Schädigung zu.

Wenn die chronisch verminderte koronare Perfusion zur Verminderung der kardialen Pumpfunktion geführt, also eine myogene Herzinsuffizienz verursacht hat, dann kann die Angina pectoris Symptomatik durchaus in den Hintergrund treten.

Die körperliche Leistungsfähigkeit wird dann durch die Symptome der Insuffizienz begrenzt, so daß der Patient keine akuten, symptomatischen Anfälle erleidet (144).

Die Herzinsuffizienz nach einem AMI soll nicht Gegenstand dieser Arbeit sein.

Zum zweiten zieht eine mittelgradige Entzündung am Gefäßbindegewebe (primäre Myokarditis) mit Narben infolge von Zellnekrosen funktionell bedeutsame Veränderungen nach sich. Das synzytiale Zusammenspiel des Herzmuskels ist behindert. Ähnliches gilt für die Begleitentzündung bei bakteriellen, viralen und anderen Infektionen sowie bei Stoffwechselkrankheiten und bei autoimmunologischen Prozessen (sekundäre Myokarditiden) (40). Letztgenannten ist möglicherweise eine nicht erkannte Virusinfektion der Herzmuskelzelle mit verzögerten Auslösung autoimmunologischer Prozesse gemeinsam (Präsentation von Neoantigenen, akute zytotoxische Mechanismen, kreuzreagierende Antigene). In einem Teil dieser Fälle lassen sich das Cytomegalie-Virus (≈ 15 %) oder Cocksackie-Viren (≈ 7 %) nachweisen bzw. es treten zirkulierende zytolytische antimyolemmale (AMLA) und gebundene antisarkolemmale Antikörper (ASA) auf (bei über 75% !).

Zum dritten muß man die Komplikationen betrachten, die aus primär peripherer Störung heraus am Herz resultieren. Bei der arteriellen Hypertonie, die eine chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels verursacht, muß das Herz den unverhältnismäßig höheren Widerstand der peripheren Gefäße ausgleichen, um die Versorgung der Gewebe gewährleisten zu können. Nach frequenzgesteuerter Anpassung tritt die konzentrisch - hypertrophische Wandverdickung hinzu, die wegen relativ zu niedriger Kapillarisation, zu wenigen intramyozytären Mitochondrien und zu langen Diffusionsstrecken in die myogene Insuffizienz mündet.

Die arterielle Hypertonie ist mit 4% die zweitwichtigste bekannte Ursache der Herzinsuffizienz. Es ist durch die verbesserte Therapie des Bluthochdruckes in den letzten 10 Jahren zu einer Senkung der hypertensiven Herzinsuffizienz gekommen (18).

Zum vierten gewinnen Kardiomyopathien (CMP) als Ursache für parenchymatöse Ausfälle mit myogener Dysfunktionen zunehmend an Gewicht. CMP sind durch keine der zuvor genannten Ursachen bedingt. Idiopathische (primäre) Formen sind ätiologisch ungeklärt, sekundären Formen liegt eine bekannte Ursache zugrunde.

Ihre relative Häufigkeitszunahme erhellt sich aus den verbesserten diagnostischen Methoden (dopplersonographische, nuklearmedizinische u.a. bildgebende Verfahren).

1.2.2 Pathogenese

1.2.2.1 Hämodynamik des gesunden und des insuffizienten Herzens

Das Ziel der Herzfunktion besteht grundsätzlich darin, die Versorgung des gesamten Körpers in Abhängigkeit vom aktuellen Bedarf aufrechtzuerhalten. Dazu muß das Herzzeitvolumen (HZV) ausreichend groß sein. Das HZV hängt direkt von der Frequenz (HF) und dem systolischen Schlagvolumen (SV) ab. Es gilt für das HZV in einer Minute:

$$\text{HZV (l/min)} = \text{HF} \times \text{SV}$$

Während einer Systole wird immer nur ein Teil des enddiastolisch im linken Ventrikel vorhandenen Blutvolumens (LVEDV) ausgepumpt. Man bezeichnet dieses Volumen als Schlagvolumen (SV). Bezogen auf das enddiastolische Volumen bezeichnet man den prozentualen Anteil, der während der Systole als SV ausgepumpt wird, als systolische Ejektionsfraktion (SEF):

$$\text{SEF (\%)} = \text{SV} \times 100 / \text{LVEDV}$$

Unter der Voraussetzung, daß das LVEDV mit dem enddiastolischen linksventrikulären Druck (LVEDP) korreliert ("Vorlast"), definiert man die Leistungskraft des linken Ventrikels.

Zur Einschätzung dieser Leistungsfähigkeit muß also immer die erzielte SEF in Abhängigkeit vom linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) betrachtet werden; eine alleinige Angabe der SEF reicht nicht aus. SEF und LVEDP verhalten sich umgekehrt proportional zueinander.

Ein nicht geschädigtes Herz erzielt bei kleinem LVEDP eine hohe SEF.

Ein leistungsgemindertes Herz zeichnet sich unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache dadurch aus, daß ein verhältnismäßig höherer LVEDP infolge kleiner SEF auftritt (Abbildung 1).

Aus dem chronisch erhöhten LVEDV / LVEDP resultiert die zunehmende Kongestion (= zunehmende Vorlast) der Herzbinnenräume, die mit bildgebenden Verfahren (Sonographie, Radionuklidventrikulographie, Röntgen, Magnetresonanztomographie) als "Kardiomegalie" objektivierbar ist.

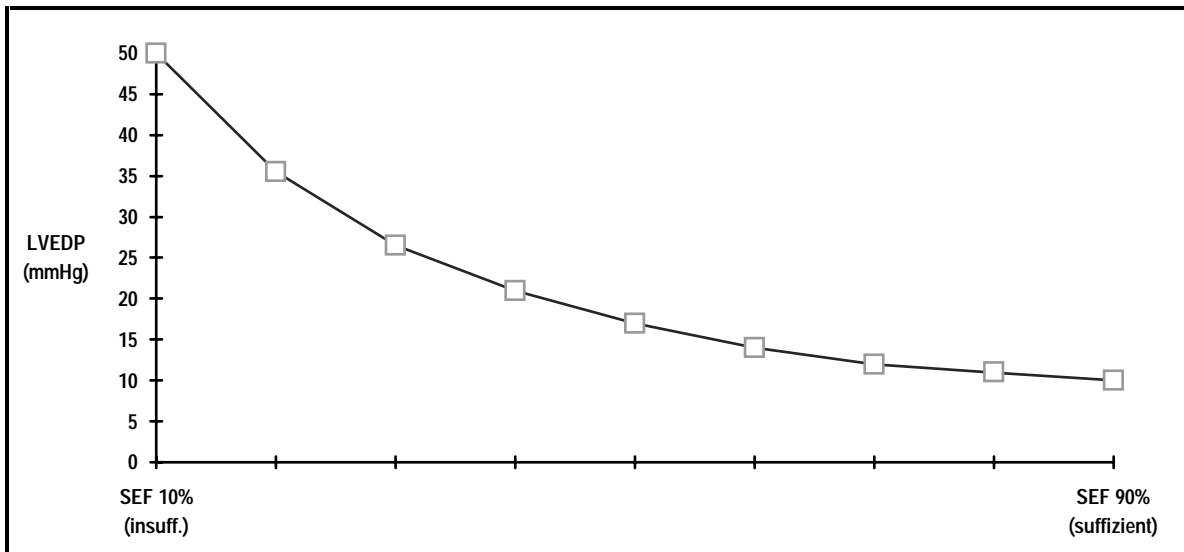


Abbildung 1

Der Zusammenhang zwischen dem HZV und dem LVEDV ist gemäß der Funktion

$$\text{HZV (l/min)} = \text{SEF} \times \text{LVEDV} \times \text{HF} / 100$$

definiert. Mit sinkender Leistungskraft des Myokards flacht die Kurve in einem HZV f (LVEDV)-Diagramm ab. Trotz steigender enddiastolischer Füllung ist beim insuffizienten Herzen das HZV vermindert (Abbildung 2). Das HZV kann jedoch nur auf diesem Wege überhaupt noch aufrechterhalten werden.

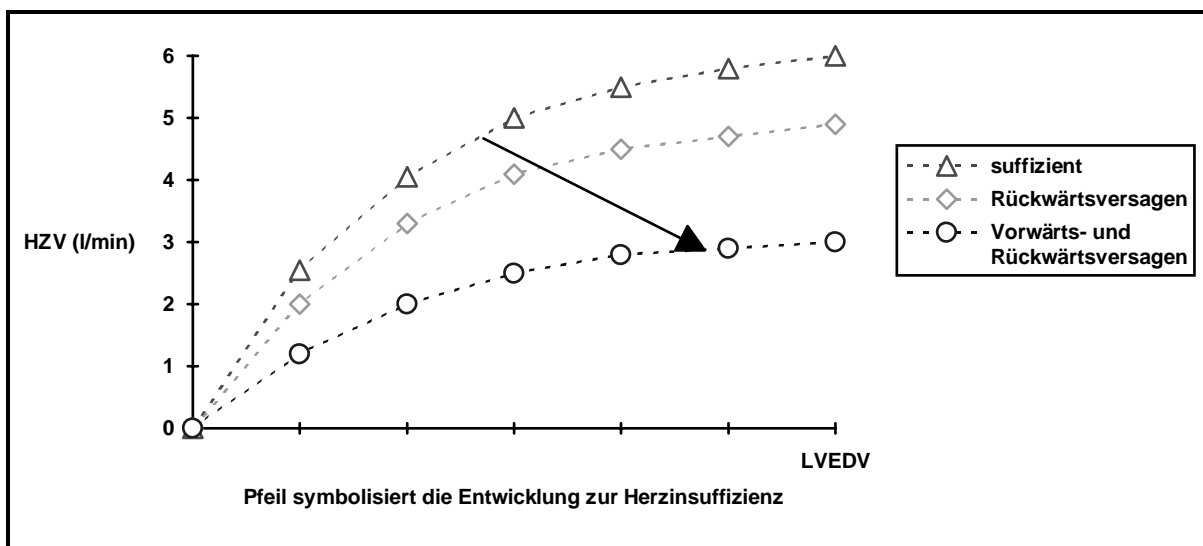


Abbildung 2

1.2.2.1 Mechanismen zur Kompensation einer Herzinsuffizienz

Die komplizierte Genese der Herzinsuffizienz ist in allen Fällen ähnlich. Dabei ist es bis heute ungeklärt, ob eine beginnende myogene Herzinsuffizienz sich weiter verschlechtert oder ob ein einmal erreichter Schweregrad bestehen bleibt. Es gibt Hinweise, daß eine asymptomatische Herzinsuffizienz ($SEF < 35\%$) nach einem AMI ohne Therapie sicher progredient ist (18).

Bei der kompensierten, myogenen Herzleistungsschwäche infolge von Koronarinsuffizienz und Myokarditis - die Gegenstand dieser Arbeit sind - scheint das eher unwahrscheinlich.

Die valvulär bedingte Herzinsuffizienz ist progredient, das heißt, mit Bestehenbleiben eines Vitiums verschlechtert sich die Pumpfunktion kontinuierlich.

Die Regelkreise, in denen die Auswurfleistung des Herzens kontrolliert wird (vor allem der Baro- und Chemorezeptorenreflex und die Verflechtung der Atmungskontrolle mit der Herzfunktionskontrolle), bergen prinzipiell die Gefahr des Entgleisens in sich. Die Regelgröße "Herzzeitvolumen" wird nämlich an solchen Punkten des Körperkreislaufes gemessen, die nicht mit den Regelstrecken "Zirkulierendes Blutvolumen" (Meßpunkt = Niere), "Gefäßwiderstand" (Meßpunkt = muskuläre Arteriolen) und "Herzfrequenz" (Meßpunkt = Sinusknoten) identisch sind und dadurch zu Fehlregulationen führen können (Abbildung 3).

Die **extrakardialen Regulationssysteme** steigern neurohumoral den peripheren Widerstand (Vasokonstriktion durch Noradrenalin und Angiotensin II), erhöhen mittels der Nierenfunktion das zirkulierende Blutvolumen (Aldosteron-stimulierte Natrium- und Wasserretention, Ausschüttung des Antidiuretischen Hormons mit Wasserretention und langfristig Vasokonstriktion) und stimulieren das Herz über die Beschleunigung der elektrischen Vorgänge (positive Chrono- und Dromotropie) zu höherfrequenterer, aber weiterhin leistungsgeminderter Arbeit. Die dadurch gesteigerte Nachlast verschlechtert jedoch die Auswurfbedingungen für das Herz auf lange Sicht.

Der Anstieg des systemischen Angiotensin II-Spiegels verschiebt bereits bei milder Herzinsuffizienz durch zentrale Parasympathikushemmung in der Area postrema das vegetative Gleichgewicht zur Seite des noradrenergen Sympathikus (102).

Die erhöhte Angiotensin I-Converting-Enzym-Aktivität in Endokard, Koronarendothel und im Endothel der myokardialen Mikrozirkulation (*gewebsständiges Renin-Angiotensin-System*) führt durch Angiotensin II-Bildung zur direkten Freisetzung von Noradrenalin (NA) aus sympathischen Nervenendigungen (143).

NA kann seinerseits nur am Beginn der Erkrankung auch einen Inotropiezuwachs erzielen. Die dadurch bewirkte Beschleunigung der Frequenz verkürzt jedoch zuvorderst die Diastole, so daß die koronare Versorgung weiter abnimmt (diastolische Koronarperfusion).

Bei länger wirkender Aktivierung dieser neurohumoralen Mechanismen treten toxische Zellschäden hinzu (z.B. Angiotensin II → Kardiomyozyten-Nekrosen).

Die **kardialen Mechanismen** beinhalten die homöometrische Anpassung an erhöhte Füllungsvolumina der Ventrikel gemäß FRANK-STARLING-Mechanismus, die Ausschüttung des ANF (Atrialer Natriuretischer Faktor) und die Aktivierung des gewebsständigen Angiotensin-I-Converting-Enzyms bei vermehrter Füllung und damit Dehnung der Vorhöfe sowie die Veränderung der Inotropie. Das Herz "bedient" sich der vermehrten Füllung, um das absolute Auswurfvolumen konstant halten zu können (siehe auch Abbildung 2). Jedoch fällt die SEF, das heißt die relative, hämodynamisch relevante Auswurfleistung weiter. Langfristig wirkt sich dies schädigend aus (Laplace-Gesetz).

Der ANF stammt aus atrialen Myozyten und ist der wichtigsten Gegenspieler zum gleichzeitig aktivierten Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und zum sympathiko-nervalen System (SNS). Er wirkt vasodilatativ, natriuretisch und zentral auf RAAS bzw. SNS hemmend. Im Stadium der milden Herzinsuffizienz gleicht er die kompensatorischen Maßnahmen zur Anhebung des HZV noch aus. Der periphere Widerstand und das zirkulierende Volumen liegen dann wenig über der Norm. Es lassen sich eine höhere Frequenz und eine niedrige Frequenzvariabilität bei Belastung als Ausdruck aktivierter, körpereigener Regulationsvorgänge nachweisen (81).

In höheren Stadien der Herzinsuffizienz mit fortgeschrittener Kongestion in den Ventrikeln arbeitet das Myokard an der Grenze seiner möglichen Vordehnung. Die noradrenerge Stimulation kann nicht mehr in einen Inotropieanstieg umgesetzt werden, so daß die anderen neurohumoralen Regulationsprozesse verstärkt eingesetzt werden müssen, um die SEF anzuheben.

Parallel dazu ist durch Down-Regulation die Beta-Rezeptorendichte auf den Myozyten und dadurch ihre Ansprechbarkeit auf die noradrenerge Stimulation vermindert (19). Der Anstieg des Guaninnukleotid-bindenden Proteins G1 mit inhibitorischer Wirkung auf die Adenylatzyklase senkt zusätzlich die intrazelluläre cAMP-Konzentration (50). Somit wird die Herzmuskelzelle zunehmend von der sympathischen - ihrer letzten - Stimulation abgekoppelt.

Inwieweit das für die Prognose der milden Herzinsuffizienz ungünstig ist, wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Man weiß über die Frühphasen der neurohumoralen Kompensation heute ohnehin noch recht wenig. Es läßt sich vermuten, daß sich die metabolischen Bedingungen für die Kontraktion verschlechtern. Infolgedessen würde das HZV erneut zu niedrige Werte aufweisen und es würden dieselben Kompensationsmechanismen wie bei der milden Herzinsuffizienz aktiviert.

Typisch für die Kompensation der Herzinsuffizienz ist also die gleichzeitige Aktivierung vasodilatatorischer und vasokonstriktorischer / volumenretinierender Mechanismen. Ein Überwiegen der peripheren Gefäßkonstriktion (*einhergehend mit anterograder Perfusionsabnahme der Nieren und erhöhter Filtrationsfraktion*) und / oder ein absolut zu hohes intravasales Blutvolumen (*verbunden mit retrograder Stauung in den Nieren und konsekutiven Ödemen*) zeigen an, daß die Regulationssysteme endgültig versagt haben und der Prozeß zu dekompensieren beginnt.

Letztlich bestimmt die Funktion der Nieren bei der Volumen- und Elektrolythomöostase (v.a. Natrium und Kalium) das Schicksal der kardialen Unterfunktion. Die in den Tubuli gemessene Filtratfluß-abhängige Natriumausscheidung signalisiert in diesem Stadium der herabgesetzten Nierendurchblutung (und -ultrafiltration) fälschlicherweise, daß das Blutvolumen zu niedrig sei und Mechanismen zur Auffüllung bzw. Stabilisation des Kreislaufes eingeleitet werden müssen. Der Abfall der Gefäßfüllung im arteriellen System aktiviert das SNS und das RAAS und es werden verstärkt Natrium und Wasser retiniert.

Der Zustand einer chronischen Herzinsuffizienz wird ohne therapeutische Maßnahmen unweigerlich erreicht.

In der Abbildung 3 auf der Seite 10 sind die heute bekannten wesentlichen Prozesse veranschaulicht, die in der Entwicklung der Herzinsuffizienz von Bedeutung sind.

Selbst mit therapeutischer Intervention ist die Prognose ungünstig. Die 1-Jahresüberlebensrate beträgt 79% und die 5-Jahresüberlebensrate nur 38% bezogen auf alle Stadien der Herzinsuffizienz (99). Zur Progredienz der milden Herzinsuffizienz liegen keine wissenschaftlichen Ergebnisse vor.

Es wurde lediglich der Zusammenhang zu einzelnen pathophysiologischen Mechanismen untersucht. Der Umstand, daß der ANF bei chronischer Vorhofdilatation immer weniger ausgeschüttet wird und die Sensitivität des Reflexes als Ausdruck der parasympathischen Aktivität abnimmt, ist zum Beispiel ein ungünstiger Prognosefaktor für die leichte und mittelschwere Herzinsuffizienz (102; 115).

Hinzu kommt, daß die Herzgeometrie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz immer ungünstigere Voraussetzungen für eine ökonomische Kontraktion bietet (Erreichen gleicher Drücke in den kardialen Innenräumen erfordert laut dem LAPLACE-Gesetz bei größerer Füllung größere Wandspannungen). Stärkerer Sauerstoffbedarf und höhere intramurale Drücke sind die Folge.

Eine medikamentöse Unterstützung des Myokards sowie diätetische und physiotherapeutische Maßnahmen sollten die Leistungsfähigkeit des Herzkreislaufsystems bei der milden Herzinsuffizienz erhalten können.

Gerade im Stadium der milden Herzinsuffizienz ist es von herausragender Bedeutung, die inadäquate zelluläre Sauerstoffversorgung und -utilisation - z.B. durch ein geeignetes Pharmakon - zu verbessern. Damit könnte der Untergang von Herzmuskelgewebe theoretisch verhindert werden. Möglichkeiten dazu wären:

1) Verbesserung der Koronarperfusion:

- positive Inotropie
- koronare Dilatation

2) Ökonomisierung der intramyozytären Sauerstoff-Utilisation:

- Atmungskette
- ATP-Gewinnung

Es ist erkennbar, daß die Diagnose "Herzinsuffizienz" eigentlich eine Vielzahl von pathologischen Dysregulationen der Herz-, aber auch der Gefäßfunktionen beinhaltet.

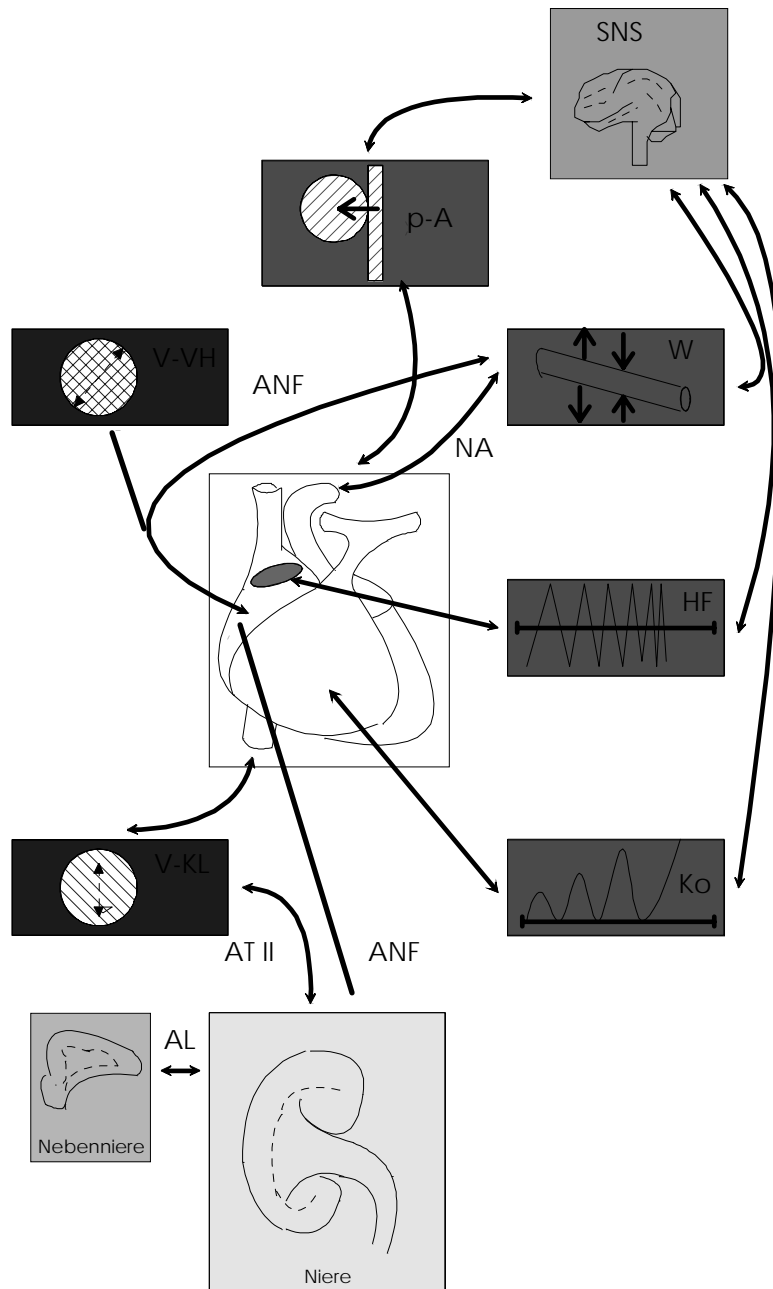


Abb. 3 Wesentliche pathophysiologische Regulationsmechanismen bei der Pathogenese der Herzinsuffizienz

SNS= sympathiconervales System,
 V-VH= rechtsatriales Volumen,
 p-A= arterieller Druck am Carotissinus,
 W= arteriolärer Widerstand,
 ANF= Atrialer Natriuretischer Faktor,
 NA= Noradrenalin,
 HF= Herzfrequenz,
 V-KL= intravasales Volumen,
 Ko= Kontraktilität,
 AT II= Angiotensin II
 AL= Aldosteron

1.3 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Die hohe Bedeutung dieses Krankheitsbildes wird aus nationalen und internationalen epidemiologischen Daten ersichtlich. Weltweit gab es vor fünf Jahren etwa 15 Millionen Fälle von Herzleistungsschwäche, pro Jahr starben rund 200.000 Patienten an der kardialen Insuffizienz (103). In den USA hat sich von 1968 bis 1985 die Zahl dieser Patienten verdoppelt, während im gleichen Zeitraum die Einweisungsdiagnose "Herzinsuffizienz" bei stationären Aufenthalten um den Faktor "3" anstieg (98). Vor drei Jahren betrug die Prävalenz in Teilen Londons 0,4%, wobei eindeutig ein Altersgipfel oberhalb des 65. Lebensjahres (2,8%) zu verzeichnen war. Hier lag bei 5% der Klinikeinweisungen Herzinsuffizienz vor (125).

In Deutschland gibt es derzeit etwa 1 Million Patienten mit Herzinsuffizienz und jährlich kommen weitere 100.000 Patienten hinzu. In den letzten 20 Jahren ist die Mortalität infolge Herzinsuffizienz um 400% gestiegen (145).

Zugleich sind auch die diagnostischen Kriterien für die Diagnosestellung verfeinert worden und die durchschnittliche Lebenserwartung ist angestiegen, wodurch der Arzt heute häufiger "Herzinsuffizienz" als früher diagnostiziert (27).

1.4 Therapiekonzepte bei der myogenen Herzinsuffizienz

Als *oberste Behandlungsziele* gelten:

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- die Verbesserung der Lebensqualität und- die Verbesserung der Lebenserwartung. |
|---|

Eine alleinige Verbesserung der linksventrikulären Funktion bezeichnet DIETZ als "Surrogat" (145).

Aus der komplexen Pathogenese der Erkrankung ergeben sich die folgenden **therapeutische Ansätze**. Man erkennt deutlich, daß nicht allein das Herz Ziel der Therapie ist, sondern alle veränderten Anteile des Kreislaufes und seiner Regulationsgrößen. Zuerst sollte immer nach den kausalen Faktoren gesucht werden, die der Herzinsuffizienz zugrunde liegen und sie unterhalten (beispielsweise auch rhythmogene, valvuläre, metabolische Ursachen).

PATHOPHYSIOLOGISCHER MECHANISMUS	INTERVENTIONSMÖGLICHKEIT
erhöhte Vorlast	Kochsalz-arme Diät Diuretika Venodilatoren
erhöhte Nachlast	Arteriodilatoren Entspannungs-und Bewegungsverfahren
gesenkte Kontraktilität	positiv inotrope Pharmaka

1.4.1 Klassische Therapie

1.4.1.1 Körperliche Belastbarkeit, Entspannungs- und Bewegungsverfahren

Während man Patienten mit Herzinsuffizienz noch vor ein paar Jahren strenge körperliche Schonung verordnete, wird mehr und mehr deutlich, daß gerade eine individuell angepaßte Bewegungstherapie die kardiopulmonale Belastbarkeit und die linksventrikulären Funktionsparameter zu verbessern und damit die Lebenserwartung zu verlängern hilft.

Auf dem Workshop "Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention with Focus on Congestive Heart Failure" im Rahmen des Welt-Kardiologen-Kongresses 1994 in Berlin wurden dazu eine Reihe von Möglichkeiten genannt, die in Zukunft in das komplexe Behandlungssystem der Herzinsuffizienz integriert werden sollten.

Es bedarf vor allem der exakten Bestimmung der körperlichen Belastbarkeit sowie unter ärztlicher Überwachung der genauen Einhaltung daraus abgeleiteter Grenzwerte mit dem Ziel, die verbliebene myokardiale Funktion optimal auszunutzen, ohne sie zu überfordern.

Der Erfolg dieser Behandlung zeigt sich in der Steigerung der peripheren Adaptation (das heißt in der Reduktion der Nachlast) und in der Abnahme der Katecholaminfreisetzung (82; 6).

Eine falsche Schonung durch Dekonditionierung senkt die Möglichkeiten der aeroben Energiegewinnung zusätzlich, da sich der Stoffwechsel im Skelettmuskel der anaeroben Arbeit anpaßt (41).

Praktischerweise unterscheidet man Entspannungsverfahren (autogenes Training, progressive Muskelrelaxation) zur Senkung des Skelettmuskeltonus und des peripheren Gefäßwiderstandes (26) sowie Bewegungsverfahren (Selbsteinschätzung, Wahrnehmungsschulung), die in allen Bereichen des täglichen Lebens durch die Patienten angewendet werden sollten (108).

Die adjuvante Behandlung der Grunderkrankung beinhaltet eine NaCl-reduzierte Diät, um der fortschreitenden Volumenzunahme und der Vorlaststeigerung keinen Vorschub zu leisten. Gefordert wird die Reduktion der täglichen Kochsalzzufuhr auf 2-3 Gramm.

Es ist aber kritisch anzumerken, daß das infolge der Zubereitung unserer Nahrungsmittel zumeist schwer zu realisieren ist.

Bringen diese Maßnahmen keine Verbesserungen, so sollte der Einsatz obengenannter Pharmaka erwogen werden. Zu deren Wirksamkeit im Stadium II liegen zwar jahrzehntelange Beobachtungen vor, jedoch ist die medikamentöse Therapie im Stadium II der Herzinsuffizienz, die Gegenstand dieser Arbeit sein soll, insgesamt ein Gebiet, auf dem viele Einzeluntersuchungen von sehr gegensätzlichen Standpunkten aus bewertet werden.

Sie reichen von Auffassungen, daß jede beginnende Herzinsuffizienz zu therapieren ist bis hin zu der Meinung, daß dies völlig unnötig sei.

Wie dargelegt, entsteht ein Behandlungsbedarf vor allem deshalb, weil man die Chronifizierung der Erkrankung mit den geschilderten Komplikationen verzögern sollte. Dabei muß berücksichtigt werden, daß eine milde Herzinsuffizienz für die Betroffenen unter Umständen keine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeutet. Das zu wählende Therapeutikum sollte demzufolge effektiv und nebenwirkungsarm sein.

1.4.1.2 Diuretika

Zur Verminderung des absoluten intravasalen Blutvolumens und damit sekundär der interstitiellen Flüssigkeit werden in milden Fällen der Herzinsuffizienz nur dann Diuretika verabreicht, wenn Stauungszeichen schon bei leichten, aber gewöhnlich auszuführenden Tätigkeiten auftreten (83). Aufgrund gegenregulatorischer RAAS-Stimulation und negativer Beeinflussung des Kalium-Haushaltes bei Dauertherapie sind sie gewöhnlich nur Ergänzungstherapeutika zu Herzglycosiden im Stadium NYHA III / IV (32), obwohl sie durchaus in allen Schweregraden die Symptome reduzieren können (33).

Es liegen keine wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Mortalität infolge Herzinsuffizienz unter Diuretika-Therapie vor.

1.4.1.3 Vasodilatoren

Aus dem pathophysiologischen Konzept der Herzinsuffizienz ergibt sich die begründete symptomatische Therapie mit Vasodilatoren. Die kompensatorische Netto-Gefäßkonstriktion kann durch verschiedene Vasodilatoren gemindert oder durchbrochen werden. Das Ziel besteht in der Vor- bzw. Nachlastsenkung, wobei die Vasodilatoren primär bevorzugt im arteriellen (Arteriodilatoren) oder im venösen Gefäßbett (Venodilatoren) wirken (111). Es gilt zu berücksichtigen, daß eine alleinige Aufhebung der Vasokonstriktion nicht ausreicht, sondern immer von anderen Maßnahmen zur Unterstützung der Herzfunktion flankiert sein muß. ACE-Hemmer erfüllen diese Bedingung z.B. allein. Die Mortalität infolge der zugrunde liegenden Erkrankung kann durch Vasodilatoren gesenkt werden. Jedoch ist immer die blutdrucksenkende Wirkung der Präparate im Körperkreislauf zu beachten, die auch die Nierenperfusion drosselt.

Nitrate und *Molsidomin*, *Hydralazine* und *Minoxidil* sowie *Prazosin* sind bei chronischer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II nicht Mittel der ersten Wahl (111).

ISDN oder *IS-5-MN* sind dann durchaus indiziert, wenn eine KHK mit beginnender Insuffizienz therapiert werden soll. *Molsidomin* dient als Alternative im nitratfreien Intervall oder bei Nitratunverträglichkeit und eignet sich hervorragend zur Therapie einer Herzinsuffizienz mit APS (146).

Ibopamin wird derzeit für die Langzeittherapie der chronischen Herzinsuffizienz erprobt (71).

Calciumkanalblocker sind wegen ihrer negativ inotropen Wirkung und ihres direkten inhibitorischen Einfluß' auf die myoendokrine ANF-Sekretion bei chronischer myogener Insuffizienz prinzipiell kontraindiziert (1; 43; 64; 104).

Einige diesbezügliche Untersuchungsergebnisse seien kurz dargestellt. LORRELL und GROSSMANN fanden, daß *Nifedipin* lediglich bei CMP akut den Herz-Index erhöht und ohne die sonst typische Reflextachykardie den peripheren Widerstand und den mittleren Blutdruck senkt (94). Bei Langzeiteinnahme von *Gallopamil* verbessern sich NYHA-Stadium, ergo-metrische Belastbarkeit und Ejektionsfraktion nicht (119).

Mit dem modifizierten, nicht negativ inotropen *Nisoldipin* wurde eine Besserung der NYHA-Klasse erzielt (13; 90). Ähnliche Hinweise auf die mögliche Verwendbarkeit bei chronischer Herzinsuffizienz bestehen auch für *Felodipin*, *Amlodipin*, *Nicardipin* und *Nilvadipin*.

Die in Deutschland für die Behandlung der Herzinsuffizienz zugelassenen ACE-Hemmer *Captopril*, *Enalapril*, *Lisinopril* und *Quinapril* (52) waren der Einstieg in eine relativ nebenwirkungsarme und beim essentiellen Hochdruck **und** der Herzinsuffizienz hochwirksame Medikamentengruppe.

Viele, auch multizentrisch durchgeführte Studien (1983-Multicenter Research Group; 1988-Captopril-Digoxin-Multicenter-Studie; 1992-SOLVD; 1992-SAVE; 1993-AIRE; 1994-GISSI 3; 1994-ISIS 4; 1995-SMILE) zeigen, daß ACE-Hemmer eine wertvolle Alternative zu Digitalisglycosiden darstellen (2; 18; 28; 29; 58; 69; 95). Sie verbessern Symptomatik und Belastbarkeit der Patienten, reduzieren die Letalität und optimieren viele veränderte hämodynamische Größen des insuffizienten Herz-Kreislauf-Systems (Reduktion der linksventrikulären Hypertrophie, Vasodilatation, Endothelfunktionsverbesserung, "Remodelling" nach AMI, Mortalitätssenkung nach AMI). All das prosperiert in einer signifikanten Verbesserung der NYHA-Klassifizierung und der Lebenserwartung (95; 69).

Als besonders günstig auf die Prognose hat sich der frühzeitige (das heißt im NYHA-Stadium II) Einsatz von ACE-Inhibitoren erwiesen (Study of Leftventricular Dysfunction-SOLVD 1992). Zu berücksichtigen ist, daß es sich in diesem Therapiearm der SOLVD um Patienten nach einem AMI handelt.

1.4.1.4 Positiv inotrope Substanzen

Als rein positiv inotrope Medikamente sind *Digitalisglycoside* und *Xamoterol* untersucht worden. Hinsichtlich ihrer Wirkungen und Nebenwirkungen sei auf die entsprechende Literatur verwiesen (33; 47; 83; 111; 126; 141). Digitalisglycoside werden heute im Stadium NYHA II nicht mehr eingesetzt.

Trotz jahrhundertelanger Anwendung liegen für die Digitalis-Glycoside keine Daten bezüglich der Mortalität infolge einer durch sie behandelten Herzinsuffizienz vor. Seit 1993 wird am Nationalen Gesundheitsinstitut der USA (NIH, Bethesda) versucht, diesen Mangel durch entsprechende Forschungen zu beseitigen (*Digoxin Investigator Group*). Ergebnisse der Studien werden für 1996 erwartet.

Erwähnenswert ist die Wirkung des partiellen Beta-1-Agonisten *Xamoterol*, der zwar die Wirkungen des reinen Agonisten Adrenalin zurückdrängt und dadurch die Belastbarkeit signifikant verbessert, die Frequenz unter Belastung (47; 141) und das Druck-Frequenz-Produkt (126) senkt, aber zu keiner Senkung der Mortalität führen kann.

1.4.2 Neue Medikamentengruppen

Eine Zwischenstellung nehmen die Phosphodiesterase-Hemmer (PDE-III-Hemmer) mit ihren positiv inotropen und vasodilatativen Eigenschaften (sogenannte "Inodilatoren") ein, über deren Langzeiteffekte noch keine Studien vorliegen (31).

Enoximon findet bereits mit Erfolg Verwendung (113; 114) und über *Pimobendan* (UDCG 115 BS) gibt es erfolgversprechende Arbeiten (10). Andere Autoren beurteilen die Wirksamkeit von *Enoximon* kritischer (70). Mit *Vesnarinon* (PROMISE-Studie - Phase II) konnte die Mortalität nach sechsmonatiger Behandlung (60mg/d) signifikant gesenkt werden (50a).

Ein neuer Vertreter dieser Gruppe ist das *Milrinon*, das die Belastungstoleranz und die Ejektionsfraktion bei kleiner Nebenwirkungsrate im Vergleich zu Digoxin signifikant verbessert (36). Eine andere Studie zeigte aber, daß die Mortalität im Vergleich zu Placebo deutlich höher ist. Nach zwei Jahren kam es in der mit *Milrinon* behandelten Patientengruppe zu 33% mehr Todesfällen (144).

Wegen der möglichen Toleranzentwicklung, der Verschlechterung der Prognose (positive Chronotropie, arrhythmogene Potenz, Erhöhung der Mortalität bei Langzeit-Therapie) und erheblichen Nebenwirkungen im therapeutischen Bereich (hepatisch, gastrointestinal) ist der Einsatz von PDE-III-Hemmern bei der Myokardinsuffizienz allerdings nicht unumstritten (130).

ELSNER et al. behandelte 12 Patienten (NYHA II-III) über zehn Tage mit *Candoxatril*, das die Serum-Endopeptidase EC 24.11 hemmt, die den ANF abbaut. Unter der Behandlung stieg der basale ANF-Spiegel deutlich an, der Aldosteron-Spiegel und die ventrikulären Füllungsdrücke nahmen ab (44).

Versuche mit hochdosierter *ANF-Injektion* sind vielversprechend (56); weitere experimentelle Ansätze wurden mit dem *Brain Natriuretic Peptide* erfolgreich unternommen (142).

Beide werden jedoch zur Zeit nur in der Intensivtherapie der akuten Insuffizienz getestet. Das Ziel dieser Konzepte besteht in der Unterstützung der körpereigenen vasodilatativen Mechanismen.

Erwähnt sei außerdem die Studie von FISCHER et al. (51a), in der 50 Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz (SEF < 40%) über sechs Monate hinweg mit *Metoprolol* behandelt wurden. Obwohl der Beta-Blocker negativ inotrop ist, konnte durch Dosis-Titrierung [$x = 87$ mg/Tag (25-100)] eine deutliche Verbesserung der NYHA-Klasse, der Arbeitstoleranz in der Ergometrie (Rampenprotokoll) und der SEF sowie eine Senkung der Hospitalisierungshäufigkeit erreicht werden. Andere Studien mit Beta-Blockern zeigten ähnliche Ergebnisse (ANZ-Studie, CIBIS).

Die neuen Medikamentengruppen mögen einen Ausblick auf zukünftige Behandlungsziele geben. Während die heutigen Therapiekonzepte darauf abzielen, die kompensatorisch wirkenden Regulationssysteme des insuffizienten Herz-Kreislauf-Systems (Volumenretention, Vasokonstriktion, Tachykardie u.a.) zu unterdrücken, gewinnt die Unterstützung körpereigener Regulationsmechanismen zur Kompensation der Herzinsuffizienz zunehmend an Bedeutung.

1.5 Pharmazie und Pharmakologie von Crataegus-Spezies

Die im wässrigen und im alkoholischen Auszug enthaltenen Inhaltsstoffe des Crataegus werden in vier Hauptgruppen eingeteilt:

FLAVENOIDE

- monomere Flavon-3-ole: Quercetin, Quercetin-3-O-rutinosid (Rutin), Quercetin-3-O-galactosid (Hyperosid)
- monomere Flavan-3-ole: Catechin, D- und L-Epicatechin
- monomere Flavone: Apigenin-8-C-glucosid (Vitexin), Vitexin-2"-rhamnosid
- oligomere Procyanidine (OPC) / polymere Procyanidine (PPC): meist di- und trimere, weniger hexamere und höhermolekulare Dehydrocatechine

AMINE

Ethyl-, Dimethyl- und Trimethylamin, Isobutylamin, Isoamylamin, Ethanolamin, Alpha-Phenylethylamin, Cholin, Acetylcholin

PURINE

Adenin, Adenosin, Guanin, Harnsäure, Chlorogen- und Kaffeesäure

TRITERPENSÄUREN

Oleanolsäure, Ursolsäure, Crategolsäure, Acantolsäure, Neotegolsäure, Alpha-Sitosterin

Daneben kommen Substanzen mit geringerer pharmakologischer Bedeutung vor wie z.B. Sorbit, Ascorbinsäure, Amygdalin, Catechingerbstoffe, Pektine sowie die Synthesestufen der Flavan-3-ole, die Flavan-3,4-diole (Leucanthocyanidine) (4; 17; 23; 51; 67; 72; 84; 86; 91; 131; 133).

Kritisch ist zur Beurteilung aller älteren Testergebnisse in der Fachliteratur anzumerken, daß sie häufig nur qualitative Aussagen treffen und heutigen wissenschaftlichen Anforderungen nicht standhalten.

Sie helfen uns jedoch, die Natur der Crataegus-Wirkungen zu verstehen und stellen uns die Aufgabe, sie durch moderne Untersuchungsverfahren zu evaluieren (4).

Die glycosidartigen **Flavenoiden** verschiedener Pflanzenteile scheinen am isolierten Tierherzen und in vivo in erster Linie koronardilatativ wirksam zu sein (5; 9; 11; 17; 45; 54; 67; 73; 97; 128) und können den Koronardurchfluß je nach Applikationsart bis zu 179% steigern (5). Dieser pharmakologische Effekt tritt nach peroraler Gabe und nach intrakoronarer sowie intravenöser Injektion ein.

Die **monomeren Flavenoide** und die **OPC** scheinen in unterschiedlicher Weise auf den Zellstoffwechsel und den Koronarwiderstand Einfluß zu nehmen (54; 63; 65; 87; 133; 138).

Quercetinderivate können einen aktivierenden Einfluß als prosthetische Gruppe eines Atmungs-enzym im Myozyt ausüben (65; 87; 133; 138). Nach intravenöser Applikation von Crataegus-Extrakt erhöht sich damit die Resistenz des Herzens bei Sauerstoffmangel in der Inspirationsluft und im EKG treten weniger häufig Ischämie-Zeichen auf.

Diese Wirkung wird nach der Auffassung anderer Autoren gemeinsam durch **Catechin** und **L-Epicatechin**, **monomeren Flavanolen** und **OPC** verursacht (54). Die koronare Dilatation kommt auch durch dosisabhängige Phosphodiesteraseinhibition in den Gefäßzellen der Koronarien mit nachfolgender Erschlaffung zustande (54).

Beide Modelle erklären die Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauch unter einmaliger wie auch unter Dauermedikation und die Verbesserung der zelluläre metabolische Situation .

Triterpensäuren optimieren den Oxydationsstoffwechsel. Hypothetisch können sie die anaerobe Glykolyse in den Zellen inhibieren (17; 61; 91).

Flavenoide und möglicherweise auch **Purinderivate** verursachen in vivo die Abnahme des peripheren Widerstandes (16; 23; 51; 73; 76; 91; 138).

In klinischen Studien und im Tierversuch mit Crataegus-Extrakten wurden jedoch sehr variable Ergebnisse zum Verhalten des arteriellen Blutdruckes (5; 11; 17; 38; 42; 45; 49; 54; 62; 67; 73; 76; 85; 88; 91; 107; 138) und zu den Veränderungen der Herzfrequenz (17; 42; 45; 49; 54; 62; 73; 76; 88; 101; 107; 138) gefunden.

Es läßt sich daher keine Aussage treffen, daß sich Crataegus durch einen Blutdruck- und/oder Herzfrequenz-senkenden Effekt auszeichnet.

Am isolierten Warmblüterherzen und in klinischen Untersuchungen schien sich zu bestätigen, daß Weißdorn-Auszüge positiv inotrop wirksam sind und die Ejektionsfraktion steigern (5; 11; 16; 38; 42; 49; 54; 73; 76; 86; 88; 91; 97; 128; 137; 138). Ursächlich heben anscheinend **Flavenoide** die Kontraktilität an (14). Es wird angenommen, daß der Wirkmechanismus in einer vermehrten Bereitstellung an intrazellulärem Calcium ohne konsekutiven Mehrverbrauch an Sauerstoff besteht (106).

Außer an den Koronarien und den Myozyten können Crataegus-Inhaltsstoffe in der arteriolen Strombahn vasodilatativ und durchblutungsfördernd wirken (48). In einzelnen Stromgebieten rufen sie unterschiedliche, experimentell reproduzierbare Perfusionsveränderungen hervor (45).

Zur Pharmakodynamik von Gesamtauszügen oder einzelnen Inhaltsstoffen ist wenig bekannt.

Ein großer Vorteil besteht zweifelsohne in der therapeutischen Breite aller Crataegus-Auszüge. Die LD₅₀ des Menschen liegt mehrere hundertfach über der von Versuchstieren (4), so daß selbst bei noch so flacher Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht mit Intoxikationen zu rechnen ist (17). Die Auszüge werden somit als minimal toxisch für den Menschen eingestuft (78; 87).

Lediglich über folgende Nebenwirkungen im unmittelbaren Zusammenhang mit der Crataegus-Gabe wurde berichtet: Nausea (15; 76; 116; 127), leichter Schwindel (101), Herzbeschwerden (15; 116), Herzschmerz (127), Flatulenzen (15).

Da Crataegus-Extrakte eine Vielzahl interagierender Einzelsubstanzen enthalten, liegen wenige reproduzierbare pharmakokinetischen Daten für die Extrakte vor.

Lediglich über OPC ist bekannt, daß sie rasch resorbiert werden, einen maximalen Plasmaspiegel nach etwa 45 Minuten und eine biologische Halbwertszeit von 5 Stunden haben und daß sie vor allem im Herzmuskel akkumulieren (123).

1.6 Klinische Wirkungen von Crataegus

Die klinische Wirksamkeit von Crataegus sei aus einigen Studien kurz zusammengefaßt.

Die Untersucher erfaßte sie in der Mehrheit anhand von Eigenzustandsskalen in einem Mehr-Punkte-Beschwerde-Score vor, während und nach der Therapie. Die Patienten befanden sich im Stadium II oder III gemäß NYHA-Klassifikation.

Bezogen auf das Allgemeinbefinden wurden signifikante Besserungen in allen Fällen gefunden (23; 38; 42; 76; 78; 85; 91; 101). Dieser Umstand deckt sich mit den empirischen Beobachtungen, die ja zur Verwendung von Weißdorn-Extrakten in der Vergangenheit führten (116; 140).

Die Symptome Belastungsdyspnoe und Ödeme wurden in diesen Studien am nachhaltigsten beseitigt (15; 23; 76; 78; 85; 88; 116; 127; 140), ebenso nächtliche Atemnot und Nykturie (88). Die im Rahmen der Progredienz der Herzinsuffizienz frühzeitig einsetzende Abgeschlagenheit und Leistungsminderung im Alltagsleben wurde dosisabhängig reduziert (5; 15; 78; 85; 116). Das Auftreten pectanginöser Beschwerden gehörte je nach Grunderkrankung zum Krankheitsbild (siehe Kapitel 1.2.1.); man fand jedoch immer eine Abnahme der Anfallshäufigkeit bei gleicher Belastung (17; 23; 38; 63; 78; 85; 88; 140).

Als objektive, klinische Meßgrößen wurden in verschiedenen Studien ergometrische Arbeitstoleranz (15; 42; 62; 107; 116; 127), Druck-Frequenz-Produkt sowie arterieller Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe, nach ergometrischer Belastung und in der Erholungsphase (alle Studien), EKG-Veränderungen hinsichtlich PQ-Zeit, ST-Strecke, T-Welle (62; 76; 78; 85; 88; 140), Auftreten bzw. Verschwinden von Herzrhythmusstörungen (78; 85; 140), Diureseveränderungen (76; 85; 88; 140), Herz-Thorax-Ratio im Röntgenbild (76), echokardiographische Beurteilung der Verkürzungsfraktion (88), arterieller Sauerstoff-Partialdruck (107), Sauerstoffventilation (107), radioventrikulographische Binnenraumdarstellung (42) und psychologische Testverfahren (101) herangezogen.

Es bestand keinerlei Korrelation zwischen der zur myogenen Herzinsuffizienz führenden Grunderkrankung (KHK, CMP, Myokarditis) und den Behandlungsergebnissen.

Über eine Dämpfung der beim Herzinsuffizienten überschießenden vegetativen Reaktion liegen wenige Daten vor (5). Lediglich KÜMMELL et al. (88) fand, daß zwei Drittel der Patienten weniger häufig über Herzjagen bei Belastung klagten und BÖDIGHEIMER fand ein tendenzielles Abnehmen der zum Abbruch einer ergometrischen Belastung führenden Dyspnoe (15).

2. AUFGABENSTELLUNG

Das Ziel der vorgelegten Studie besteht in der Bewertung der klinischen Wirksamkeit des Weißdorn-Extraktes Li 132 in einer kontrollierten klinischen Phase-II-Studie an n= 73 Patienten mit Symptomen einer Herzinsuffizienz im Stadium II gemäß New York Heart Association.

Die Studie wird doppelblind und placebokontrolliert an zwei randomisierten Patientengruppen parallel über einen Zeitraum von 28 (26 Patienten) und 56 Tagen (47 Patienten) durchgeführt.

Mit einer computergestützten spirometrischen Belastungsuntersuchung und konventionellen Methoden zur nichtinvasiven Bestimmung von Herzkreislaufgrößen am Beginn und am Ende der Einnahme wird der Therapieverlauf kontrolliert, um der Fragestellung nachzugehen, ob die vier-beziehungsweise achtwöchige Behandlung mit Li 132 bei leichter Herzinsuffizienz klinisch relevant und statistisch signifikant ist.

Es gilt nachzuweisen,

- 1) ob das Crataegus-Extrakt Li 132 die subjektiven Kardinalsymptome Leistungsminderung, Ermüdbarkeit bei körperlicher Belastung, Abgeschlagenheit, Belastungsdyspnoe und Ödemneigung bei der milden Herzinsuffizienz zu verändern vermag,
- 2) ob Li 132 die herabgesetzte körperliche Leistungsfähigkeit steigern kann,
- 3) ob die im Gefolge der kardialen Leistungsschwäche auftretenden pathophysiologischen Veränderungen und klinischen Zeichen der Herzfunktion und des pulmonalen Gasaustausches durch Li 132 objektiv verbessert werden und
- 4) ob das Präparat die durch kompensatorische Mechanismen von Normwerten abweichenden Herzkreislaufparameter zu restituieren vermag.

Außerdem ist die Verträglichkeit und das Auftreten unerwünschter Wirkungen durch das Präparat im Einnahmezeitraum in beiden Gruppen zu überprüfen.

3. METHODIK

3.1 METHODISCHES KONZEPT

Die eigentliche Zielgröße der milden Herzinsuffizienz ist das herabgesetzte Herzzeitvolumen (HZV) bei körperlicher Belastung. Klinisch äußert sich das in Dyspnoe und rascher körperlicher Ermüdbarkeit, durch die der Patient nicht in der Lage ist, eine seinem Alter und seinem Trainingszustand entsprechende Leistung zu erbringen.

Im täglichen Leben fühlen sich die Patienten unter Belastung rascher abgeschlagen als vor Erkrankungsbeginn und den sonst normalen Anforderungen nicht mehr gewachsen. Zum Ende des Tages gesellen sich bei einigen auch noch ödemähnliche Schwellungen abhängiger Körperpartien hinzu.

Die globale, physische Leistungsfähigkeit eines Menschen wird stark von der Motivation und somit der gewählten Belastungsart bestimmt (24; 34). Außerdem können eine Reihe von Kompensationsmechanismen (Zunahme des enddiastolischen Druckes; chronotrope Antwort; peripher erhöhte Sauerstoffausschöpfung (lokale Azidose, erhöhter 2,3-DPG-Spiegel); Anstieg des pulmonalen Lymphflusses; veränderte Lungencompliance) in Einzelfällen schwere Dysfunktionen des linken Ventrikels bei höhergradiger Herzinsuffizienz ($SEF < 30\%$) ausgleichen (8).

Bei dem Krankheitsbild der Herzinsuffizienz müssen demnach alle Untersuchungen unter Belastung erfolgen, da es keine prädiktiven Ruheparameter der linksventrikulären Funktion gibt, aus denen man mit Sicherheit auf die kardiale Funktion unter Belastung schließen könnte (8; 24; 53; 77).

Aufgrund der standardisierten und leicht reproduzierbaren Ausgangsbedingungen findet die Ergometrie als dafür geeignetes Belastungsverfahren heute breite Anwendung. Es lassen sich viele von der Norm abweichende kardiopulmonale und metabolische Größen erfassen und eine Therapieverlaufskontrolle ist möglich (42; 62; 101; 107). Grundsätzlich gilt dabei, daß nichtinvasive Untersuchungsmethoden korrelativere Zusammenhänge zwischen dem HZV und ergometrischen Funktionsgrößen liefern als invasive (34; 94).

Zur Bestimmung der Patientendaten verwendeten wir ein Fahrradergometer mit drehzahlunabhängiger Belastung der Firma **ERGOLINE** (Typ ERGOMETRICS 800 S®). Die Durchführung im Sitzen bietet mehrere Vorteile (100; 109; 121):

- orthostatische Dekongestion von Herz und Lunge
- ökonomische Atemarbeit im Sitzen
- Einsatz einer Vielzahl von Muskelgruppen
- höhere Ausdauerbelastung

Einschränkend ist zu erwähnen, daß untrainierte Patienten mitunter eher muskulär als kardial ermüden, da die motorische Hauptleistung in einem solchen Test von der Skelettmuskulatur der Beine erbracht wird.

Das methodische Ziel sollte darin bestehen, valide und für die Herzinsuffizienz relevante Parameter der Herzkreislauffunktion auf nichtinvasivem Wege zu bestimmen. Am geeignetsten dafür ist die Spiroergometrie (sogenanntes *cardiopulmonary exercise testing* - CPX (136)).

Beim primär broncho-pulmonal Gesunden schlagen sich Veränderungen der linksventrikulären Hämodynamik in den Größen der "vorgeschalteten" Atemfunktion nieder, wenn der alveoläre Gasaustausch durch die Zirkulationsstörung beeinträchtigt ist (134).

Im Stadium der milden Herzinsuffizienz ist das Lungengewebe (Parenchym, Interstitium, pulmonales Gefäßbett) durch die begrenzte hypostatische Hyperämie jedoch morphologisch noch gering bis gar nicht verändert (40), so daß bei körperlicher Ruhe keine Dysfunktionen meßbar sind.

Erst unter physischer Belastung ist zu erwarten, daß die retrograde Stauung im Pulmonalkreislauf und die anterograde Minderperfusion der Skelettmuskulatur und anderer peripherer Gewebe in Veränderungen des Gasaustausches von Sauerstoff und Kohlendioxid zutage treten (134).

Gemäß dem FICK'schen Gesetz sollte anhand der nicht invasiven Atemfunktionsgrößen von Sauerstoff- und Kohlendioxidventilation ein Schluß auf die kardiale Pumpfunktion möglich sein.

3.2 PATIENTEN

In die Studie wurden insgesamt n = 73 Patienten (32 Männer, 41 Frauen) im Alter von 31-79 Jahren (Median = 51,19 +/- 9,94) mit Symptomen einer kompensierten Herzinsuffizienz im Stadium II gemäß New York Heart Association eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit

- Herzinsuffizienz NYHA III und IV (anamnestisch, klinisch, vermutet)
- Angina pectoris in Ruhe oder akutem Myocardinfarkt vor weniger als 6 Monaten
- valvulären Erkrankungen und hypertropher Cardiomyopathie
- klinisch relevanten, nicht cardialen Begleiterkrankungen
- bekannter Sensibilität gegen Crataegus oder Lactose
- Vorhofflimmern, AV-Block 2. oder 3. Grades, ventrikulären Extrasystolen LOWN IV
- Serum-Kalium < 3,5 mmol/l und Hb < 10mg%
- arterieller Hypertonie >200/110 mmHg
- chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen
- bekannten Neuropathien
- akuter Thrombophlebitis
- sehr gutem Trainingszustand oder körperlichem Gebrechen, das eine Fahrradergometrie nicht zulässt
- intestinalen Resorptionsstörungen
- Übergewicht > 25% nach BROCA und Lebensalter <30 bzw. >80 Jahre
- unerlaubter Begleitmedikation
- Alkoholkrankheit, Drogen- und Tablettenabusus
- Teilnahme an einer klinischen Prüfung 30 Tage zuvor

Die Zuordnung der Patienten zur Verum- (im weiteren "V" genannt) bzw. Placebogruppe (im weiteren "P" genannt) erfolgte randomisiert. In der gesamten Studie erhielten 37 Patienten ein Verum-Präparat; 36 Patienten nahmen das Placebo-Präparat ein.

Weiterhin wurden zwei Behandlungsgruppen (A und B) gebildet, die sich nur in der Therapie-dauer unterschieden. Die *Gruppe A* nahm das Präparat 28 Tage ein; die Patienten der *Gruppe B* 56 Tage. Auf die beiden Behandlungsgruppen entfielen die P- und V-Patienten wie in Tabelle 1 dargestellt.

Gruppe	Verum	Placebo	Σ
A	n= 14	n= 12	n= 26
B	n= 23	n= 24	n= 47
gesamt	n= 37	n= 36	n= 73

Tabelle 1

Anamnestisch lagen folgende Herz-Kreislauf-Erkrankungen in den Gruppen vor (Tabelle 2):

Diagnose	Verum (n= 37)	Placebo (n= 36)
Z.n. Myocarditis	n= 15 (42%)	n= 18 (50%)
Koronare Herzkrankheit	n= 11 (29%)	n= 12 (34%)
Hypertensive Herzkrankheit	n= 3 (8%)	n= 3 (8%)
unklare Diagnose	n= 8 (21%)	n= 3 (8%)

Tabelle 2

Im Verlauf der Studie schieden vier Patienten aus (2 x P; 2 x V). Drei von ihnen (2 x V; 1 x P) lehnten eine weitere Teilnahme an der Studie ab; ein Patient der P-Gruppe erkrankte im Einnahmezeitraum an einer akuten, sekundären Myokarditis und wurde in stationäre Behandlung überwiesen.

In der Tabelle 3 sind die Verum-und die Placebo-Gruppe hinsichtlich ihrer demographischen Merkmale gegenübergestellt. Zwischen beiden Gruppen ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,1$ Strukturgleichheit gegeben.

Parameter	Verum (n= 37)	Placebo (n= 36)	Signifikanz
Geschlecht männlich	n= 20	n= 15	n.s.
weiblich	n= 17	n= 21	n.s.
Alter (Jahre)	x= 49,4 +/- 9,3	x= 53,1 +/- 10,4	n.s.
Erkrankungsdauer (Monate)	x= 39,4 +/- 24,4	x= 35,6 +/- 32,9	n.s.
Größe (cm)	x= 170,6 +/- 9,0	x= 169,2 +/- 8,7	n.s.
Gewicht (kg)	x= 74,6 +/- 14,2	x= 72,6 +/- 12,2	n.s.
LVEF (%)	x= 50,1 +/- 7	x= 52,2 +/- 7,2	n.s.
Symptommhäufigkeit			
-Leistungsminderung	100	100	n.s.
-Abgeschlagenheit	97	94	n.s.
-Ermüdbarkeit	97	97	n.s.
-Belastungsdyspnoe	91	100	n.s.
-Ödeme	57	62	n.s.

Tabelle 3

3.3 STUDIENDURCHFÜHRUNG

Die beiden Patientengruppen wurden parallel über einen Zeitraum von 28 (n= 26 Patienten) oder von 56 (n= 47 Patienten) Tagen mit dem Auszug Li 132 aus *Crataegus laevigata* (synonym: *C. oxyacantha*) in einer Dosierung von 3 x 300mg / die (standardisierter Auszug zu 2,2% Flavenoide) oder mit einem optisch und geschmacklich gleichartigen Placebo behandelt.

Eine Zusatzmedikation war nur mit Diuretika erlaubt, die seit mindestens vier Wochen vor Studienbeginn eingenommen wurden. Andere herzwirksame Pharmaka durften nicht eingenommen werden.

Die Applikation erfolgte in Form eines Dragees früh, mittags und abends jeweils nach den Mahlzeiten oral mit etwas Flüssigkeit.

Die Studie bestand aus der Voruntersuchung (im folgenden VU) und den Prüftagen (im folgenden PT) 0; 14 / 28; 28 / 56.

Der Studienplan beinhaltete folgende Untersuchungen (Tabelle 4):

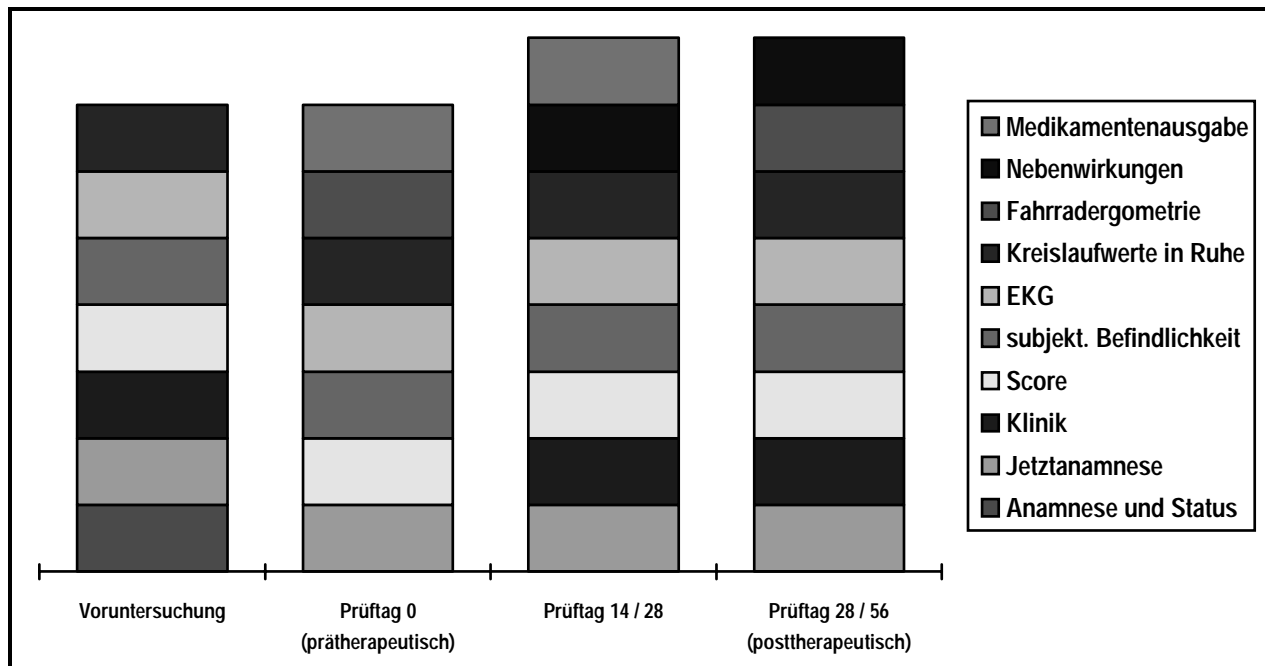


Tabelle 4

Aus praktischen Erwägungen wurde nach dem Abschluß der Pilotstudie (n = 12 Patienten) der PT 0 mit der VU zu einem Untersuchungstag (im folgenden PT 0) zusammengefaßt.

Das Untersuchungsprogramm des PT 0 und des PT 28 / 56 ist in der Tabelle 5 auf Seite 29 dargestellt.

Hauptuntersuchungsmethode war ein fahrradergometrischer Belastungstest mit gleichzeitiger Messung spirometrischer Parameter am PT 0 (*prätherapeutisch*) und am PT 28 / 56 (*posttherapeutisch*).

In einer ersten Phase (sogenannte "Rampe") wurden die Patienten jeweils kontinuierlich steigend mit einem mittleren Belastungsanstieg von 25 Watt pro Minute belastet.

Nach einer Pause von etwa 15 Minuten blieb in der zweiten Phase (sogenannte "Ausdauer") die Belastung konstant und lag am PT 0 bei **65%** der in der Rampenphase erreichten Maximalleistung.

Am PT 28 / 56 (posttherapeutisch) wurde mit derselben Belastung im Ausdauerprotokoll gearbeitet wie am PT 0, unabhängig davon welche Leistung der Patient aktuell erreicht hatte.

65% bedeuten eine submaximale, den Anforderungen des täglichen Lebens entsprechende körperliche Beanspruchung.

Hämodynami- sche und spirometrische Parameter vor Belastung	Belastung I (Rampe)	Erholung I	Pause	Belastung II (Ausdauer)	Erholung II
	Dauer wird vom Patient selbst oder durch Abbruchkriterien festgelegt	Dauer: 8 Min.	etwa 15 Min.	Dauer wird vom Patient selbst oder durch Abbruchkriterien festgelegt	alles wie in Erholung I
	Belastungsanstieg: kontinuierlich (25 Watt/min)	Patient kann ohne Last treten		Belastung 65% der Maximal-Last in der Rampe (am PT 28/56 wie PT 0)	
Blutdruck: -syst./diast. nach RIVA-ROCCI (RR)	RR und HF: -bei den Belastungsstufen 0, 40, 80, 120 W bzw. bei Abbruch	RR: -jede zweite volle Minute		RR und HF: -bei 0- 5- 15- 20 Minuten	
HF: -peripherer Puls und EKG		HF: -jede volle Minute			
EKG:- EINTHOVEN, avR, F, L, WILSON	EKG nur bei Risikopatienten	bei jedem Patienten		EKG nur bei Risikopatienten	
Rhythmus-EKG		Rhythmus-EKG			
Spirometrie: O2- und CO2-Ventilation und Atemzugvolumina	Spirometrie: O2- und CO2-Ventilation und Atemzugvolumina			Spirometrie: O2- und CO2-Ventilation und Atemzugvolumina	

Tabelle 5

Die Ergometrie wurde beim Auftreten eines der folgenden Symptome abgebrochen.

a) subjektive Symptome

Schwindel, Ataxie, progrediente pectanginöse Beschwerden, progrediente Dyspnoe, Cyanose, Erschöpfung, Schweißausbruch, Übelkeit

b) objektive Befunde

EKG Arrhythmien: Couplets, Salven, Vorhof- und Kammertachykardien, supraventrikuläre und ventrikuläre ES, VH-Flattern und -Flimmern

Erregungsleitungsstörungen: QRS-Verbreiterung, Schenkelblock, AV-Block zweiten und dritten Grades
Repolarisationsstörungen und Ischämiezeichen: horizontale und deszendierende ST-Senkung über 0,2 mV, monophasische Deformierung der ST-Strecke, negatives T

Hämodynamik progredienter Blutdruckabfall, ungenügender Druckanstieg (weniger als 10 mmHg pro Belastungsstufe), übermäßiger Druckanstieg, Überschreiten eines Druckes von 230/130

Das Erreichen einer maximalen Herzfrequenz betrachten wir in Anbetracht des von uns untersuchten Krankheitsbildes als Abbruchkriterium, obwohl in der Literatur dazu auch andere Angaben gemacht werden (92).

Aufgrund der uneinheitlichen Bewertung der Referenzwerte für die Herzfrequenz richteten wir uns nach den Empfehlungen der American Heart Association von 1973 (3) und legten die obere zulässige Grenzfrequenz bei $HF = 220 - \text{Alter}$ fest.

Am PT 14 / 28 wurden die Patienten zu einer Zwischenuntersuchung bestellt, um ihre Befindlichkeit zu erfragen, die Kreislaufgrößen Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe zu bestimmen sowie ein EKG abzuleiten. Jeder Patient erhielt seine Prüfmedikation am PT 0 und PT 14 / 28 für den jeweils folgenden Einnahmezeitraum und brachte zur Kontrolle der Compliance die verbliebenen Dragees am Ende mit.

An allen Prüftagen wurden folgende Untersuchungen zur ständigen Kontrolle der Befindlichkeit der Patienten durchgeführt:

- Anamnese einschließlich Befragung zur Verträglichkeit des Präparates
- körperliche Untersuchung
- 12-Kanal-EKG und Rhythmusstreifen
- Blutdruck-und Pulskontrolle

3.4 PRÜFPARAMETER

In der Studie mit Li 132 wurden gemäß Aufgabenstellung nachfolgende Parameter untersucht.

3.4.1 Beschwerden-Score

Mittels einer 4-Punkte-Zustandsskalierung wurden fünf Kardinalsymptome der Herzinsuffizienz erfragt.

- allgemeine Leistungsminderung
- rasche Ermüdbarkeit bei körperlicher Belastung
- Abgeschlagenheit
- Belastungsdyspnoe
- periphere Ödeme

Zur Auswahl standen: "nicht vorhanden" = 0; "leicht" = 1; "mäßig" = 2; "schwer" = 3.

Je Prüftag wird der Score durch Summierung der Einzelpunkte errechnet (Summen-Score).

Dieser Auswahl lag zugrunde, daß es sich um die häufigsten und bei Herzinsuffizienz NYHA II frühzeitig zu erwartenden Beschwerden handelt (55; 77).

Therapieergebnisse sollten sich zuvorderst in der subjektiven Befindlichkeit niederschlagen.

Mit diesem Parameter läßt sich die Veränderung der Befindlichkeit bei der Herzinsuffizienz kontrollieren, das heißt auch die Veränderung der Lebensqualität (siehe dazu auch Fußnote 3 in Kapitel 1.4.).

3.4.2 Subjektive, globale Besserung ("Patientenurteil")

Anhand einer 3-Punkte-EZ-Skala wird gefragt "Fühlen Sie sich unter der Therapie gebessert ?".

Diese Frage kann der Patient mit "gebessert" (= +1), "unverändert" (= 0), "verschlechtert" (= -1) beantworten, woraus eine einfache Quantifizierung der globalen Befindlichkeit unter der Medikation mit Li 132/Placebo möglich ist.

Mit den beiden erstgenannten Parametern läßt sich die Veränderung der Lebensqualität sehr gut erfassen. Wie schon dargestellt, ist sie das entscheidende Kriterium bei der Einschätzung, wie die Therapie mit Li 132 das Krankheitsbild beeinflusst.

3.4.3 Druck-Frequenz-Produkt (DFP)

Es wird berechnet nach der Formel:

$$\text{DFP} = \text{systolischer Blutdruck} \times \text{Herzfrequenz}$$

Das DFP wird in Ruhe, am Ende der Rampenbelastung und am Ende der Ausdauerbelastung bestimmt. Das DFP ist ein indirekter Parameter für die Nachlast und damit den myokardialen O_2 -Verbrauch (101), da es die voneinander abhängigen Größen "Herzfrequenz" und "Blutdruck" in Bezug setzt zum Widerstand der peripheren Strombahn, der vom Herzen überwunden werden muß. Bei herabgesetzter Inotropie korreliert das DFP in Ruhe und bei mäßiger Belastung linear mit dem myokardialen O_2 -Verbrauch ($r = 0,908$ bzw. $r = 0,933$). Unter Maximalbelastung besteht keine zuverlässige Beziehung mehr, weil veränderte Kontraktilität, Ventrikelvolumina und linksventrikuläre Geometrie im DFP nicht berücksichtigt werden (79).

Das insuffiziente Myokard kann das Schlagvolumen nur noch über einen eingeschränkten Bereich dem reflektorisch erhöhten Widerstand anpassen und wird einzig über die Chronotropie stimuliert. Das Herz schlägt also mit einer tachykarden Grenzfrequenz; die Adaptationsfähigkeit ist wegen des gestörten Gleichgewichtes zwischen sympathischer und parasymphathischer Modulation herabgesetzt (89). Das DFP ist also größer als beim Herzgesunden bzw. beim erfolgreich therapierten Patient.

3.4.4 Arbeitstoleranz

Dies ist die Maximalleistung in der Rampenbelastung. Sie hängt von kardiopulmonalen, metabolischen und neuromuskulären Funktionsgrößen sowie der Motivation ab (24; 46).

Das Versagen körpereigener Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung des HZV führt sehr frühzeitig zur Einschränkung der Arbeitstoleranz im CPX (7; 77). Letztlich basiert auch die NYHA-Klassifikation auf denjenigen täglichen Anforderungen, die Symptome wie Dyspnoe, Ödeme und Leistungsabfall hervorrufen.

Aus anderen Crataegus-Studien ist bekannt, daß mit therapeutisch erzielter Verbesserung der Herzfunktion die allgemeine Leistungsfähigkeit und die Arbeitstoleranz zunehmen (42; 62; 107; 116; 127). In einer anderen Studien mit Li 132, aber in geringerer Dosierung, (50 mg pro Tag) trat kein signifikanter Zuwachs ein (15).

3.4.5 individuelle maximale Sauerstoffventilation (VO_{2max})

Die Sauerstoffventilation VO_2 wird beeinflusst durch Lungen- und Herzfunktion, Hämoglobingehalt des Blutes, periphere Durchblutung (v.a. Skelettmuskel), Sauerstoffverbrauch in peripheren Geweben (v.a. Skelettmuskel).

Normalerweise besteht ein unmittelbarer physiologischer Zusammenhang zwischen der Belastungsstufe, dem Metabolismus (v.a. des Skelettmuskels) und dem Bedarf an Sauerstoff für die mitochondriale Energiegewinnung. Der kann aber infolge der kapillaren Stauung im Pulmonalstromgebiet bei einem herzinsuffizienten Patient nicht adäquat abgedeckt werden.

Die Ursachen liegen in den verlängerten Diffusionswegen längs der Alveolar-Kapillar-Strecke und im herabgesetzten Stromzeitvolumen im gesamten Lungenkreislauf. Es resultiert eine nicht mehr mit der Belastungsstufe korrelierende Sauerstoffdiffusion und damit eine global verminderte Sauerstoffventilation (134).

Anders ausgedrückt: Der Verlauf der Meßgröße " VO_2 " während einer Belastung ist ein indirektes, korrelatives Maß für die Zielgröße "Herzzeitvolumen", wenn der Patient keine zusätzliche Lungenerkrankung aufweist und sich bis in den anaeroben Stoffwechselbereich ausbelastet.

Der VO_2 -Verlauf stellt seinerseits ein geeignetes Maß dar, um die Leistungsfähigkeit des Patienten bei vergleichbaren Belastungsstufen unabhängig von der Motivation objektivieren zu können. Bei eingeschränkter Leistungsfähigkeit ist mit einem verhältnismäßig langsameren Anstieg der VO_2 bezogen auf den Belastungsanstieg zu rechnen (46; 134).

Die VO_{2max} . bringt das Verhältnis der aeroben und anaeroben Mechanismen zum Ausdruck, durch das die Energiebereitstellung im Skelettmuskel aktuell garantiert wird (77). Sie korreliert zuverlässig mit der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, wird aber durch die Compliance des Patienten eingeschränkt (93).

3.4.6 Respiratorische anaerobe Schwelle (im folgenden *anaerobic threshold* = AT)

Zu Beginn einer physischen Anstrengung mobilisiert v.a. der Skelettmuskel oxydativ abbauende Energiewege (Glycogenolyse und aerobe Glycolyse übers Pyruvat zum Zitronensäurezyklus). Die Aufnahme von O₂ und die Abgabe von CO₂ korrelieren positiv mit der Belastung (7; 34).

Tritt eine O₂-Mangelversorgung ein, wird die anaerobe Glycolyse des Pyruvats zum Lactat beschritten. Die Stoffwechselumstellung hängt von mehreren Faktoren ab und ist interindividuell verschieden (57). Beim Herzinsuffizienten erfolgt sie früher als beim Gesunden (96; 139).

Das Lactat tritt ins Blut über, um in ruhenden Muskeln, in Herz, Leber, Erythrozyten und Niere als Energieträger zu fungieren. In einem stöchiometrischen Verhältnis bilden die Mitochondrien Wasserstoff-Ionen und schleusen sie via eines membranständigen Protonen-Carriers ins Cytosol, von wo aus sie ins Blut gelangen (135). Dort werden sie durch das Bicarbonat-System gepuffert.

Erreicht die Pufferkapazität ihre Grenzen, so wird dem drohenden pH-Abfall (Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes $HCO_3^- + H^+ \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow H_2O + CO_2$) mit forcierter Abatmung von Kohlendioxid begegnet und in der Expirationsluft erscheint mehr CO₂ als O₂ aufgenommen wird. Die Atemzugvolumina und die VCO₂ steigen bezogen auf die O₂-Ventilation exponentiell (92; 134; 135).

Die respiratorische AT ist somit jener zeit- und belastungsabhängige Punkt, an dem mehr CO₂ abgeatmet als O₂ ventiliert wird, weil das Herzkreislaufsystem oberhalb dieser Belastungsstufe die adäquate Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe nicht mehr gewährleisten kann (77) und die Pufferung der Milchsäure nicht mehr allein durch das Bicarbonat-System aufgefangen wird, sondern zusätzlich noch respiratorisch unterstützt wird (135).

In der Studie erfolgte die Atemgasanalyse mit einem Spirometer der Firma **MEDGRAPHICS TM** kontinuierlich bei jedem Atemzug mit Hilfe einer Maske ("breath-by-breath-collecting"). Dadurch gewannen wir zeit- und belastungsabhängige Werte von VO₂ und VCO₂.

Im Vorfeld war geplant, die AT nach der von WASSERMAN und BEAVER beschriebenen V-Slope-Methode zu bestimmen (34; 134; 135). Das beinhaltet das nachfolgend beschriebene Procedere.

Die rechnergestützte Auswertung einer Funktion $VCO_2 = f(VO_2)$ gestattet es, aus der Menge von Wertepaaren (VO_2 ; VCO_2) Anstiegsveränderungen der Funktion durch lineare Regression zu registrieren.

Dazu wird die Funktion - nacheinander wiederholt - in zwei Intervalle ($VO_{2,1}$; $VO_{2,2}$) und ($VO_{2,2}$; $VO_{2,3}$) geteilt und die Regression zur Anstiegsbestimmung in jedem Intervall separat durchgeführt.

Ist die Differenz des Anstiegs der Geraden im oberen und im unteren Intervall $> 0,1$, dann wird der Wendepunkt bei $VO_{2,2}$ als AT des Belastungstests definiert (Prinzip: siehe Abbildung 4).

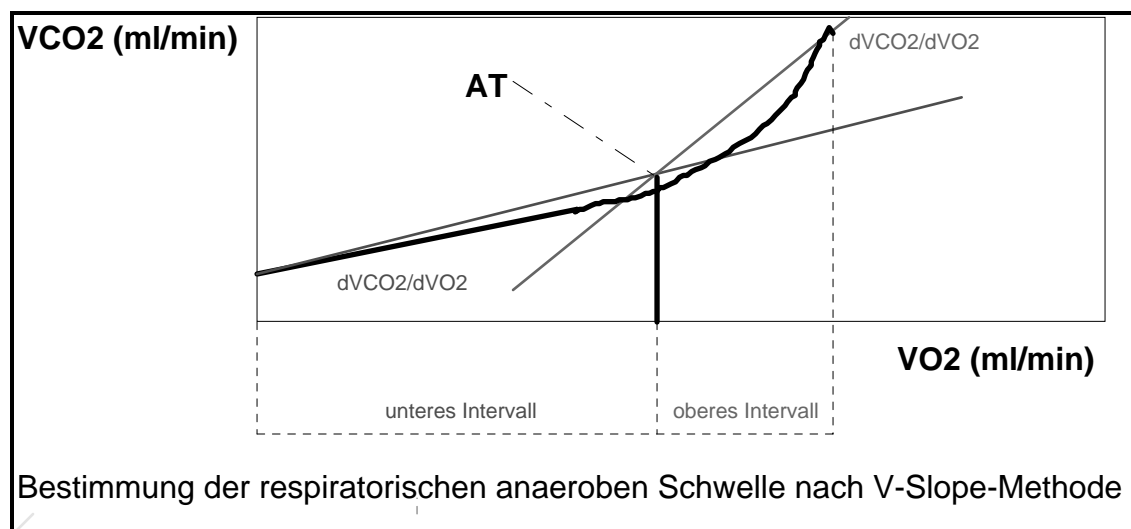


Abbildung 4

Aufgrund einer Reihe von methodischen und medizinischen Erwägungen gingen wir jedoch nach der konventionellen und visuell durchzuführenden Methode vor (37).

Zwei Untersucher betrachteten den Kurvenverlauf der Funktionen $VO_2 = f(t)$ und $VCO_2 = f(t)$, wie sie vom Computer graphisch dargestellt wurden.

An dem Punkt, an dem die VCO_2 -Kurve die VO_2 -Kurve schneidet und bis zum Ende der Rampe über ihr lag, wurde die AT definiert (Prinzip: siehe Abbildung 5).

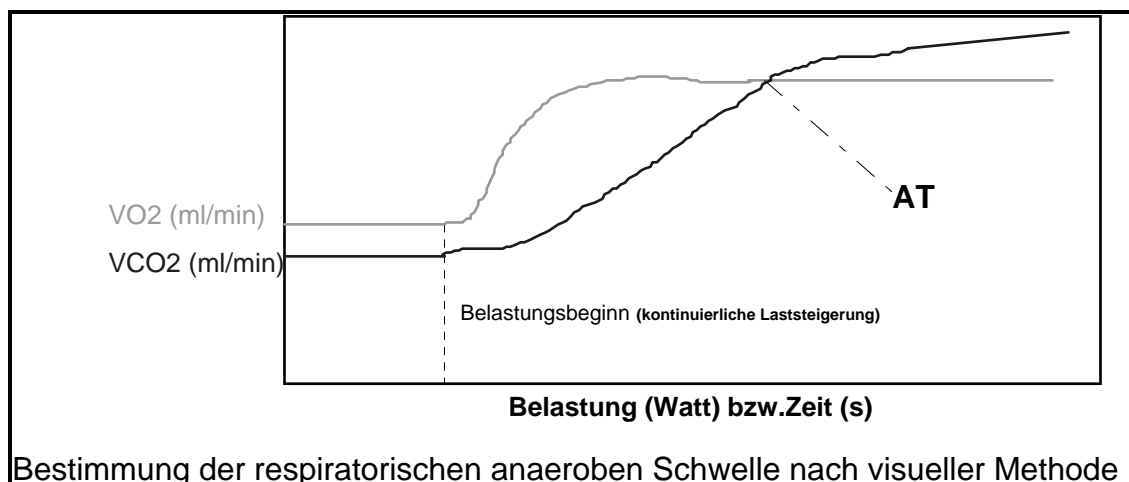


Abbildung 5

Mit diesen Überlegungen ist die Klassifikation der Herzinsuffizienz nach WEBER und JANICKI (136) anhand von VO_2 und AT eng verknüpft (Einteilung der Schweregrade der Herzinsuffizienz siehe Tabelle 6). Patienten mit milder Herzinsuffizienz können das erhöhte Lactatniveau (und damit den gesenkten Bicarbonatspiegel) respiratorisch noch vollständig kompensieren (isokapnische Pufferung). Ihre eingeschränkte Leistungsfähigkeit zeigt sich im CPX-Test lediglich in einer niedrigeren AT verglichen mit einem herzgesunden Menschen (74; 124).

Schweregrad nach WEBER und JANICKI	VO_2	AT	CI
	(ml/min/kg)	(ml/min/kg)	(l/min/m ²)
keine oder leichte HI	>20	>14	>8
milde bis mittelschwere HI	16-20	11-14	6-8
mittelschwere bis schwere HI	10-16	8-11	4-6
schwere HI	<10	<8	<4

Tabelle 6

Die positive Korrelation der AT und der Arbeitstoleranz wurde von SULLIVAN et al. an 82 Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen, desgleichen der Erfolg therapeutischer Maßnahmen, der sich in der Erhöhung der AT niederschlägt (7).

3.5 STATISTIK

Die Darstellung und Auswertung der Daten erfolgte mit den Software-Programmen "Excel 4.0" und "SPSS" für "WINDOWS 3.1".

Es wurden Median- und Mittelwerte, Standardabweichungen, minimale und maximale Werte für die deskriptive Statistik bestimmt.

Die Signifikanz zwischen den Gruppen und zwischen den Prüftagen 0 (Studien-Beginn) und 28/56 (Studien-Ende) wurde berechnet.

Durch die unterschiedlichen Einnahmezeiträume **Gruppe A - 28 Tage; Gruppe B - 56 Tage, siehe Tabelle 1 auf der Seite 25)** sind die Fallzahlen bei Studien-Beginn (= PT 0 in beiden Gruppen), in der Studien-Mitte (= PT 14 für Gruppe A bzw. PT 28 für Gruppe B) und am Studien-Ende (= PT 28 für Gruppe A bzw. PT 56 für Gruppe B) unterschiedlich.

Aus diesem Grunde werden die Prüftage in den tabellarischen und in den graphischen Darstellungen nur mit "*Studien-Beginn*", "*Studien-Mitte*" und "*Studien-Ende*" bezeichnet.

Die Zahl der jeweils eingeflossenen Patienten ist entsprechend vermerkt.

Als statistische Testverfahren kamen zur Anwendung:

- 1) verteilungsfreier Rangsummentest nach MANN-WHITNEY zur Signifikanzbestimmung zwischen den Gruppen an jedem Prüftag ("Verum-Placebo-Vergleich")
- 2) Paardifferenztest nach WILCOXON für Merkmalsänderungen in einer Gruppe im Verlauf der Studie ("Prä-Post-Vergleich")
- 3) Chi-Quadrat-Kontingenz-Test für die Beschwerde-Score-Differenzen und den Parameter "Patientenurteil"
- 4) EXAKTE-FISHER-Test für die nicht metrischen Veränderungen der AT ("Besserung" vs. "Verschlechterung")

Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde für alle Testverfahren jeweils mit $p = 0,05$ festgelegt.

Bei den Differenzen der Beschwerden-Scores wurde zusätzlich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $0,05 < p < 0,10$ angenommen.

4. ERGEBNISSE

4.1 Beschwerde-Score

Der Beschwerde-Score (Summen-Score) verbesserte sich im Studienverlauf in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,01$). Zwischen den Gruppen besteht jedoch kein Unterschied (n.s. = nicht signifikant).

Darüberhinaus wurden die Score-Differenzen (Studien-Ende minus Studien-Beginn) innerhalb der beiden Gruppen verglichen.

Es ergab sich eine tendenzielle Überlegenheit der Verum-Gruppe gegenüber Placebo im MANN-WHITNEY-Test ($0,05 < p < 0,1$).

Die Darstellung erfolgt in Tabelle 7 und 8 und in der Abbildung 6.

	Verum	Placebo	Signifikanz M-W-Test
Studien-Beginn			
Median	8	7	n.s.
Minimum	1	1	
Maximum	14	15	
Fallzahl n	37	36	
Studien-Mitte			
Median	5	5	n.s.
Minimum	1	1	
Maximum	12	11	
Fallzahl n	14	12	
Studien-Ende			
Median	5	6	n.s.
Minimum	0	0	
Maximum	13	15	
Fallzahl n	35	33	
Prä-Post-Vergleich	$p < 0,01$	$p < 0,01$	

Tabelle 7 (Summen-Score)

	Verum	Placebo	Signifikanz M-W-Test
Studien-Ende minus Studien-Beginn			
Median	- 2	- 1	0,05 < p < 0,10
Minimum	- 8	- 12	
Maximum	2	5	
Fallzahl n	37	36	

Tabelle 8 (Differenzen der Summen-Scores)

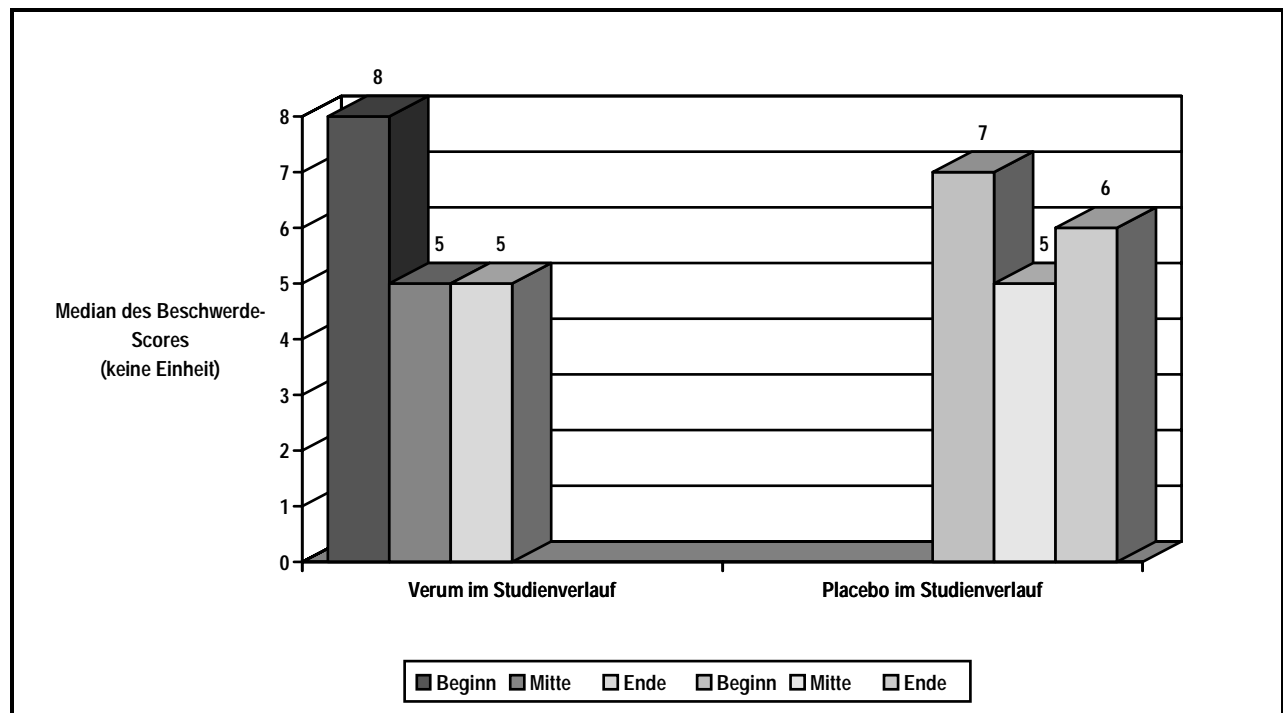


Abbildung 6

Bezogen auf die untersuchten Einzelsymptome der Herzinsuffizienz ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung in den Gruppen. Die Tabelle 9 und die Abbildungen 7 a-e auf den nachfolgenden Seiten widerspiegeln diese Ergebnisse deskriptiv.

Die relativen Häufigkeiten (%) zur Beschreibung erschienen dazu geeigneter als Fallzahlen.

Relative Häufigkeiten der aufgetretenen Einzelsymptome im Studienverlauf

	V (%)					P (%)				
Grad	nicht vorh.	leicht	mäßig	stark	gesamt	nicht vorh.	leicht	mäßig	stark	gesamt
Leistungsminderung										
Beg.	4,1	11,0	30,1	5,5	n= 37	5,5	16,4	24,7	2,7	n= 36
Mitte	3,8	19,2	26,9	3,8	n= 14	7,7	23,1	15,4	0	n= 12
Ende	7,4	25,0	14,7	4,4	n= 35	2,9	19,1	25,0	1,5	n= 33
Abgeschlagenheit										
Beg.	5,5	9,6	23,3	12,3	n= 37	5,5	5,5	31,5	6,8	n= 36
Mitte	7,7	19,2	15,4	11,5	n= 14	3,8	23,1	15,4	3,8	n= 12
Ende	7,4	17,6	19,1	7,4	n= 35	4,4	19,1	19,1	5,9	n=33
Ermüdbarkeit										
Beg.	5,5	5,5	28,8	11,0	n= 37	8,2	13,7	16,4	11,0	n= 36
Mitte	19,2	3,8	15,4	15,4	n= 14	7,7	26,9	7,7	3,8	n= 12
Ende	10,3	20,6	11,8	8,8	n= 35	8,8	17,6	16,2	5,9	n= 33
Dyspnoe										
Beg.	15,1	6,8	20,5	8,2	n= 37	8,2	15,1	23,3	2,7	n= 36
Mitte	23,1	15,4	7,7	7,7	n= 14	19,2	7,7	19,2	0	n= 12
Ende	22,1	4,4	19,1	5,9	n= 35	10,3	16,2	17,6	4,4	n= 33
Ödemneigung										
Beg.	30,1	11,0	6,8	2,7	n= 37	28,8	15,1	2,7	2,7	n= 36
Mitte	42,3	3,8	3,8	3,8	n= 14	23,1	23,1	0	0	n= 12
Ende	39,7	8,8	1,5	1,5	n= 35	30,9	11,8	4,4	1,5	n= 33

Tabelle 9

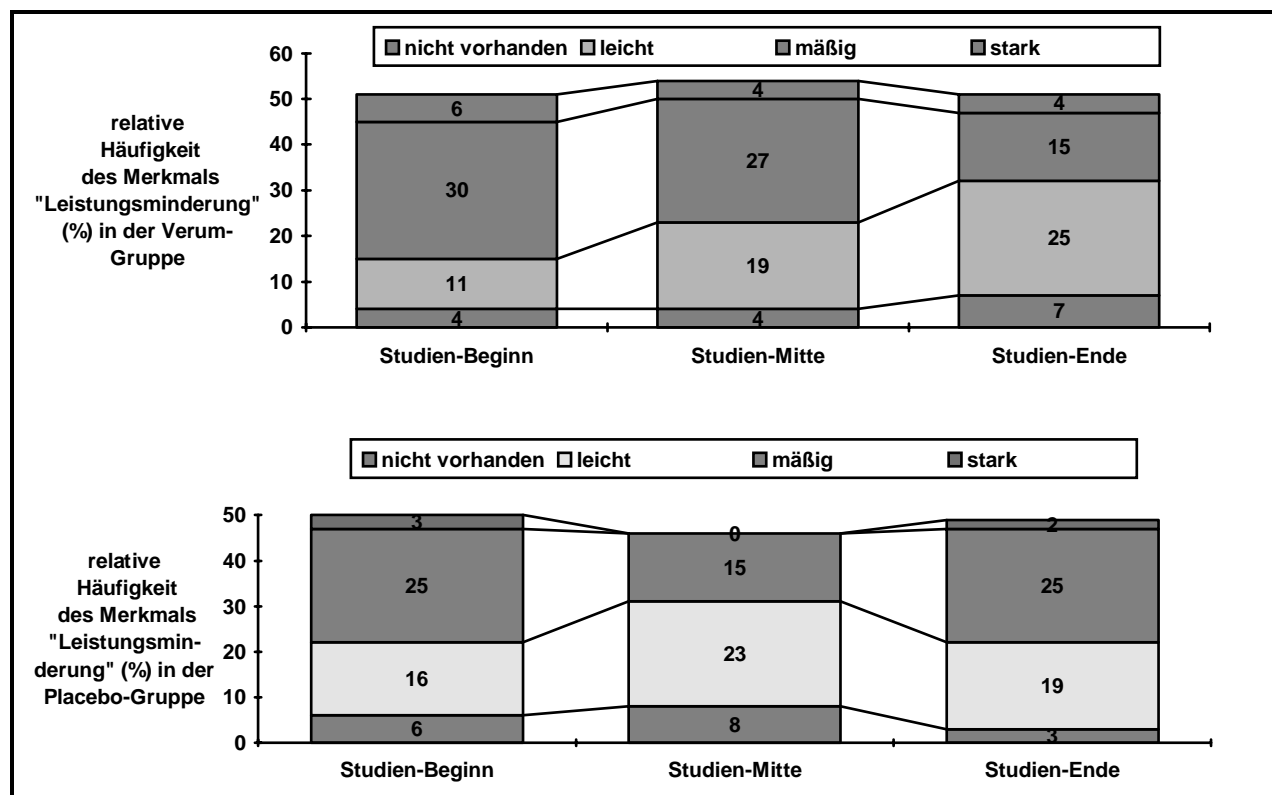


Abbildung 7a

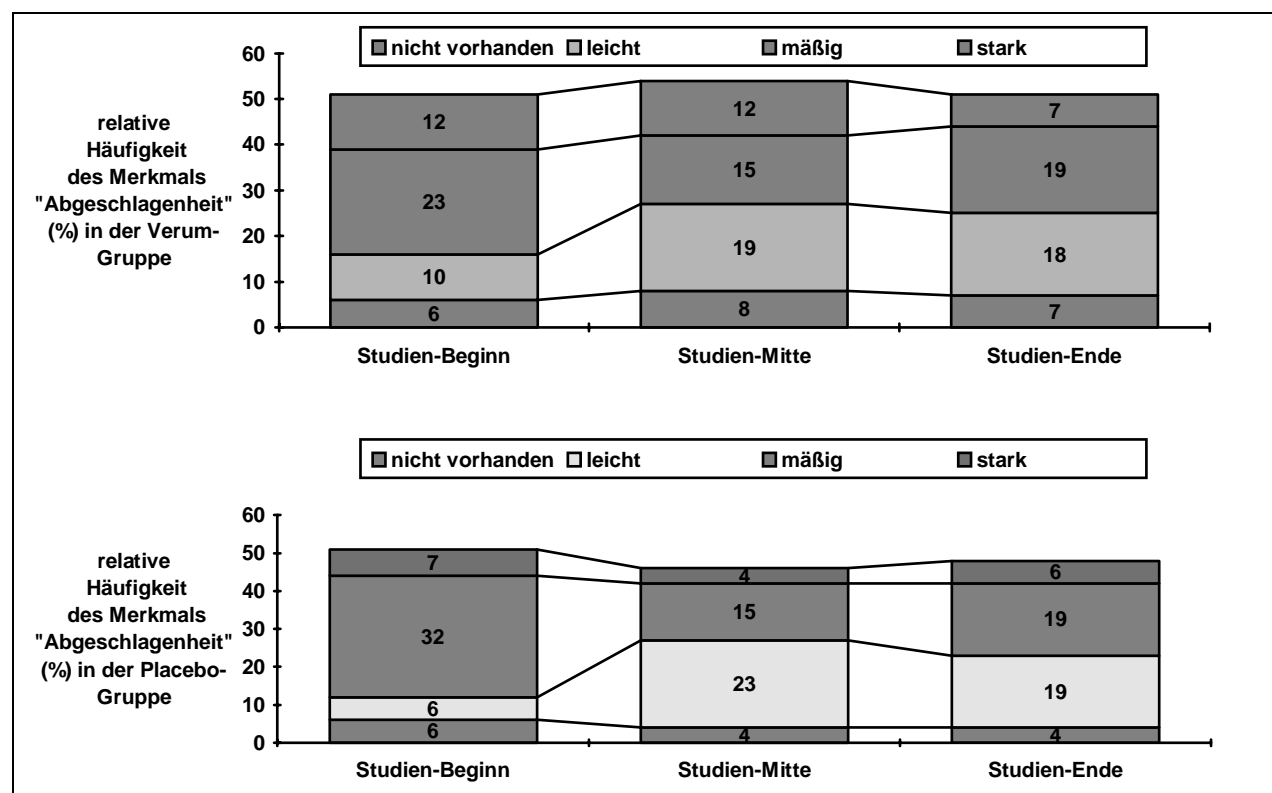


Abbildung 7b

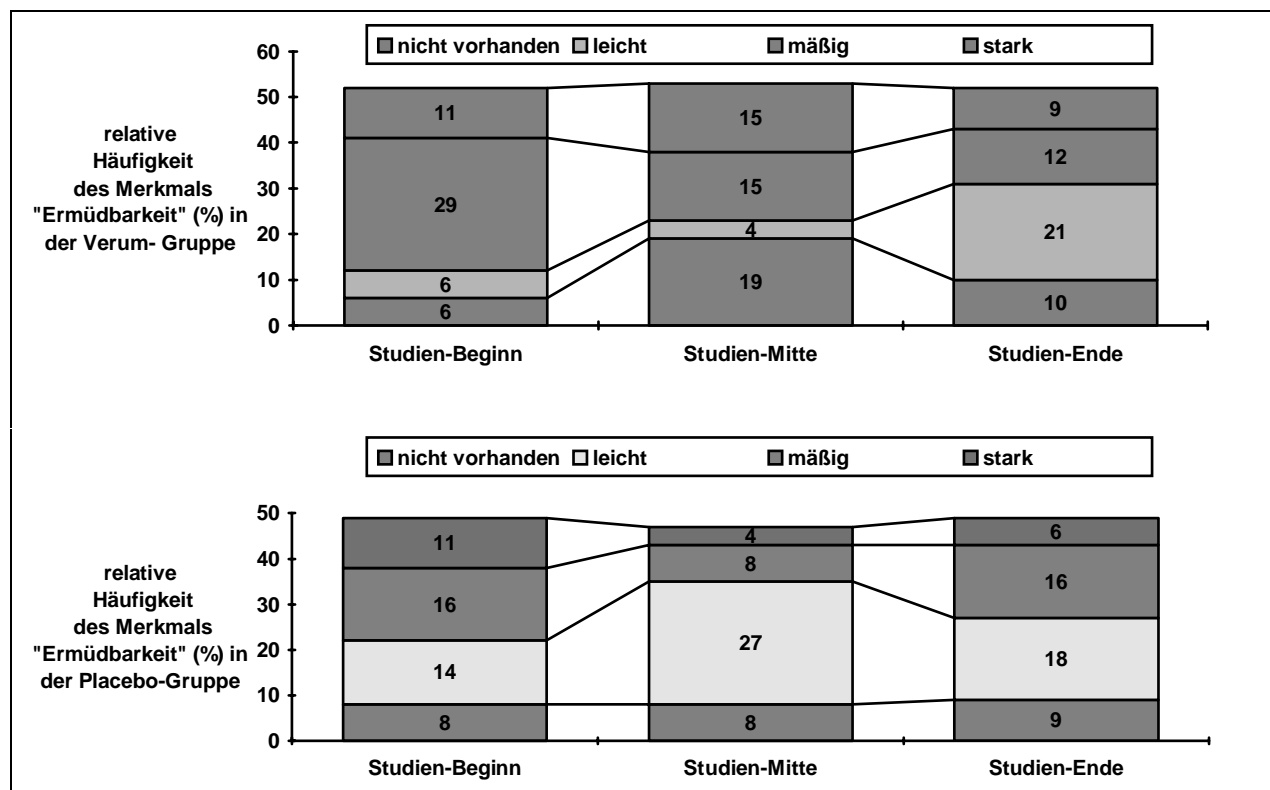


Abbildung 7c

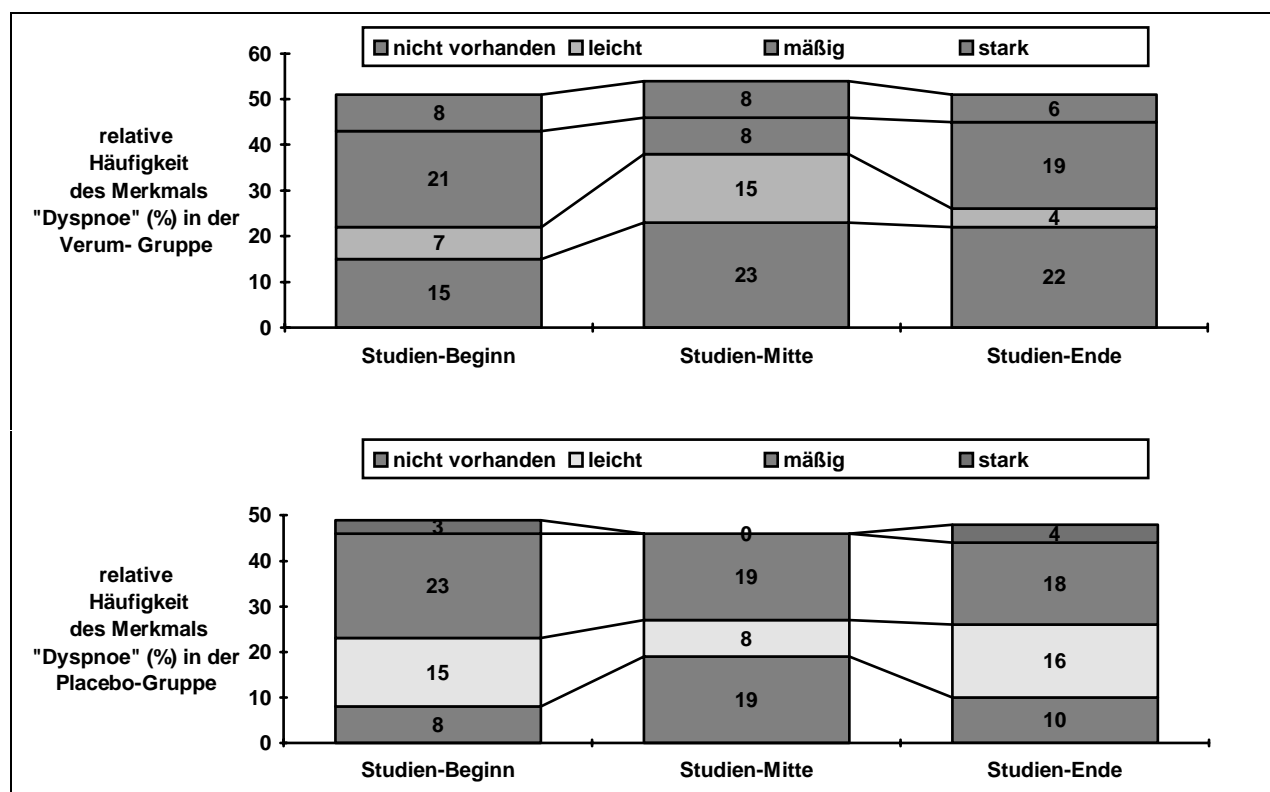


Abbildung 7d

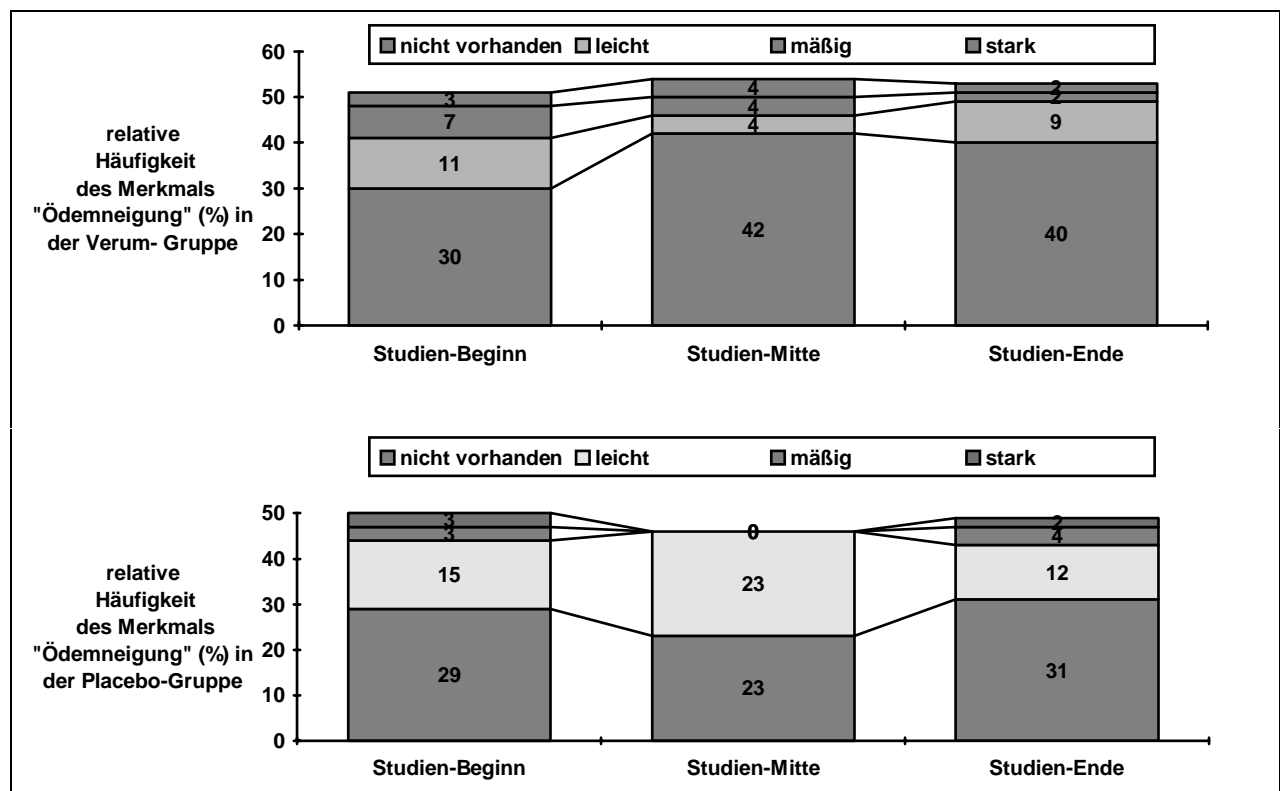


Abbildung 7e

4.2 Patientenurteil

In der V-Gruppe gaben 30 Patienten eine globale Besserung an, während sich fünf unverändert fühlten.

Hingegen berichteten nur 16 Patienten der P-Gruppe über eine Besserung und bei 18 Patienten trat keine Veränderung der Befindlichkeit ein.

Kein Patient beider Gruppen gab eine globale Verschlechterung an.

Der Unterschied ist im Chi-Quadrat-Test statistisch signifikant ($p < 0,01$).

4.3 Druck-Frequenz-Produkt in Ruhe, am Ende der Rampen- und der Ausdauerbelastung

4.3.1 DFP in Ruhe

In der Ruhephase unmittelbar vor der Untersuchung am Studien-Beginn und am Studien-Ende wurden die Druck-Frequenz-Produkte in allen Gruppen bestimmt. Die Unterschiede haben sich im Verlauf der Studie in keiner der Gruppen statistisch signifikant verändert, zwischen Verum- und Placebo-Gruppe besteht ebenfalls kein Unterschied (Tabelle 10, Abbildung 8).

	Verum	Placebo	Signifikanz M-W-Test
Studien-Beginn			
Median	9360	9676	n.s.
Minimum	6272	5640	
Maximum	14208	16125	
Fallzahl n	37	36	
Studien-Ende			
Median	8775	8800	n.s.
Minimum	6160	6210	
Maximum	12950	12480	
Fallzahl n	35	34	
WILCOXON	n.s.	n.s.	

Tabelle 10

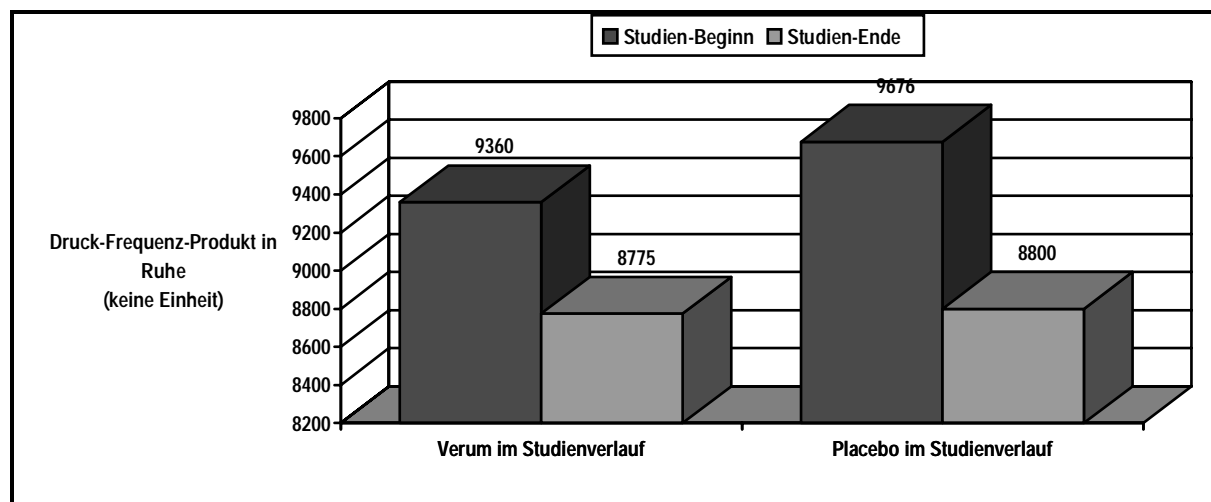


Abbildung 8

4.3.2 DFP bei Abbruch der Rampenbelastung

Bei Abbruch der Rampenbelastung wurde das DFP in den Gruppen bestimmt und wies die dargestellten Werte auf (Tabelle 11, Abbildung 9). In keinem Fall veränderte sich das DFP signifikant zwischen den Gruppen oder zwischen den Prüftagen. Die bei Abbruch erreichte Leistung wird später dargestellt.

	Verum	Placebo	Signifikanz M-W-Test
Studien-Beginn			
Median	21000	22094	n.s.
Minimum	13300	12054	
Maximum	29400	31820	
Fallzahl n	37	36	
Studien-Ende			
Median	21750	20598	n.s.
Minimum	12450	10465	
Maximum	31900	30100	
Fallzahl n	35	34	
WILCOXON	n.s.	n.s.	

Tabelle 11

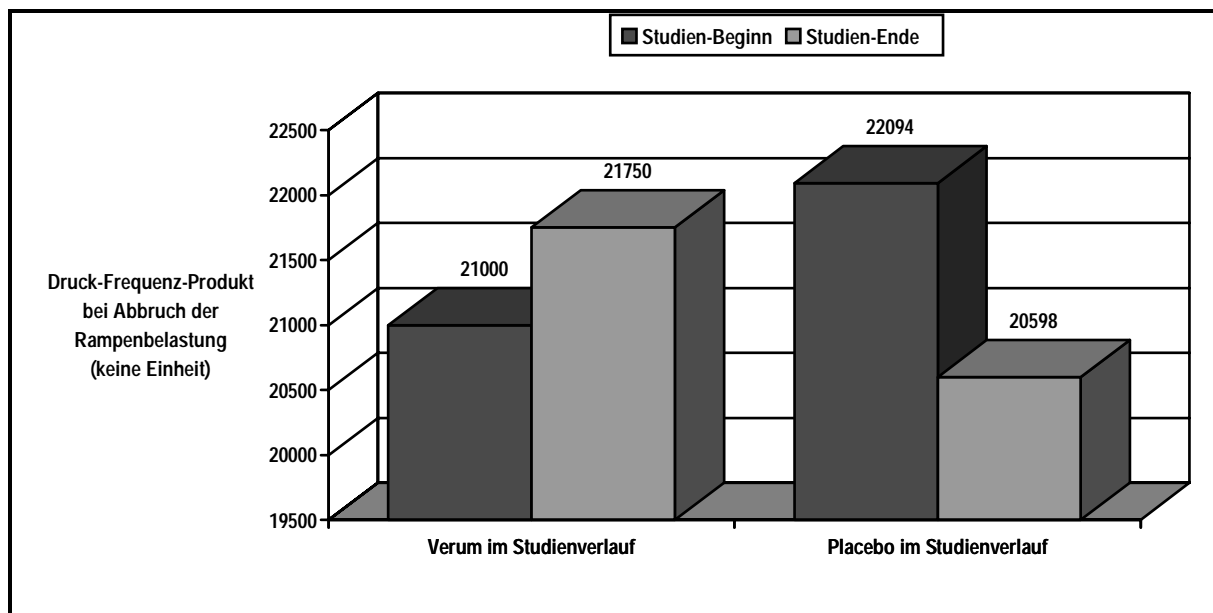


Abbildung 9

4.3.3 DFP am Ende der Ausdauerbelastung

Das Druck-Frequenz-Produkt wurde in allen Gruppen am Ende der Ausdauerbelastung unabhängig vom erreichten Belastungszeitraum bestimmt.

Das DFP veränderte sich weder im Gruppenvergleich noch innerhalb der Gruppen statistisch signifikant. Die Darstellung der Werte erfolgt in der Tabelle 12 und der Abbildung 10.

In der Verum-Gruppe konnten zwei Patienten aus medizinischen Indikationen nicht der Belastung unterzogen werden (ein Kreislaufkollaps am Ende der Rampenbelastung; ein Patient tolerierte die Maske nicht).

	Verum	Placebo	Signifikanz M-W-Test
Studien-Beginn			
Median	18768	19488	n.s.
Minimum	10368	8730	
Maximum	27136	31920	
Fallzahl n	35	36	
Studien-Ende			
Median	19171	20122	n.s.
Minimum	10200	8855	
Maximum	31725	29520	
Fallzahl n	34	34	
WILCOXON	n.s.	n.s.	

Tabelle 12

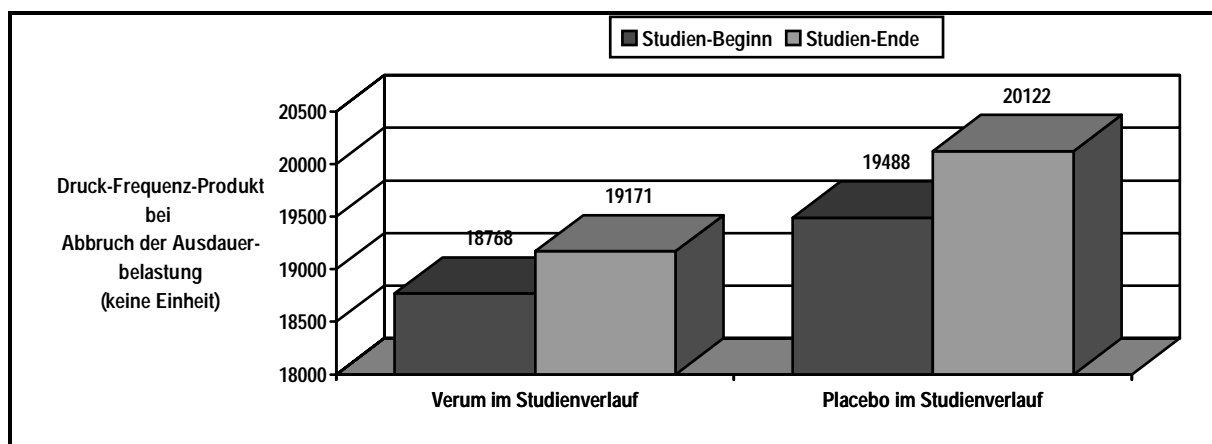


Abbildung 10

4.4 Arbeitstoleranz

In den Gruppen wurde die von den Patienten erreichte Arbeitstoleranz bestimmt.

In der Rampenbelastung wurde die Arbeitstoleranz in der V-Gruppe um +5 Watt zwischen Studien-Beginn und Studien-Ende gesteigert (vor Therapie: 120 Watt; nach Therapie: 125 Watt).

In der P-Gruppe blieb sie hingegen unverändert (vor und nach Therapie: 110 Watt).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist mit dem gewählten Testverfahren als nicht signifikant einzustufen.

Die Veränderungen der Arbeitstoleranz der Gruppen sind in der Abbildung 11 dargestellt.

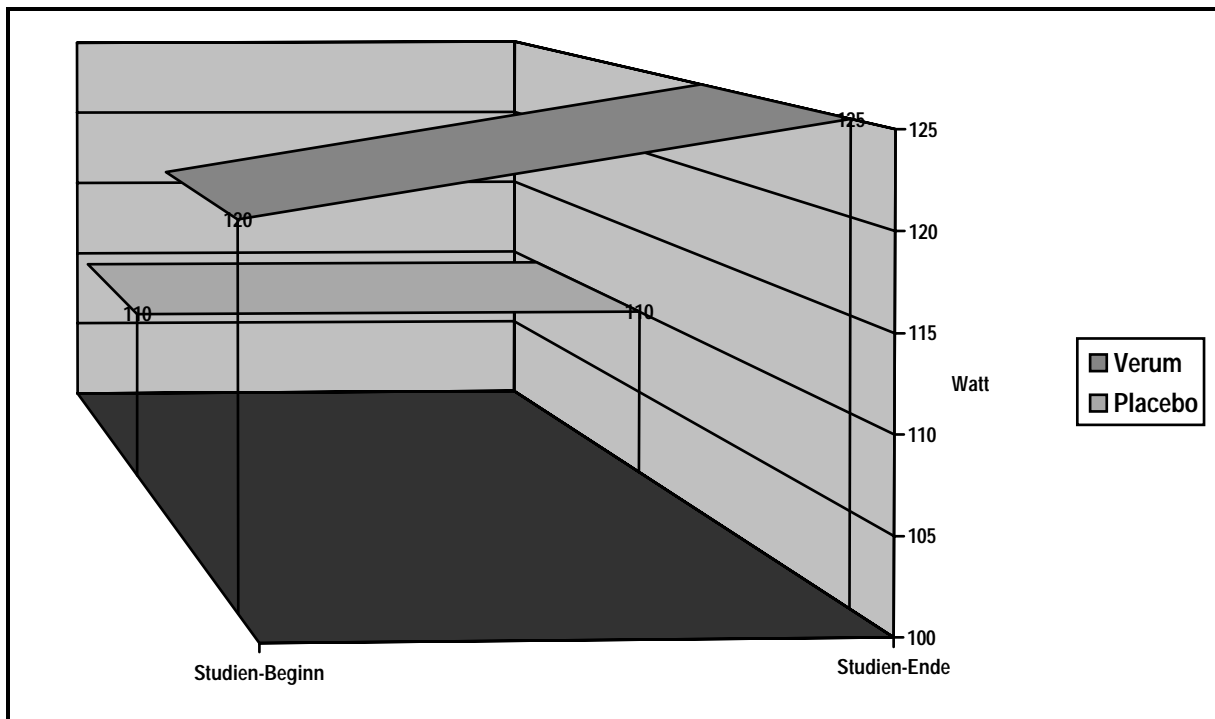


Abbildung 11

4.5 VO₂max in der Rampenbelastung

Mittels der Spirometrie wurden während der Rampenbelastung die Werte für die maximale Sauerstoff-Ventilation VO₂max gemessen und mittels der geräteinternen Software erfolgte die Umrechnung auf das Körpergewicht des jeweiligen Patienten.

In der V-Gruppe stieg die gewichtsbezogene, maximale Sauerstoffkonzentration um 2 ml/min x kg KG.

In der P-Gruppe trat keine Veränderung ein.

Die Darstellung der Werte erfolgt in der Abbildung 12.

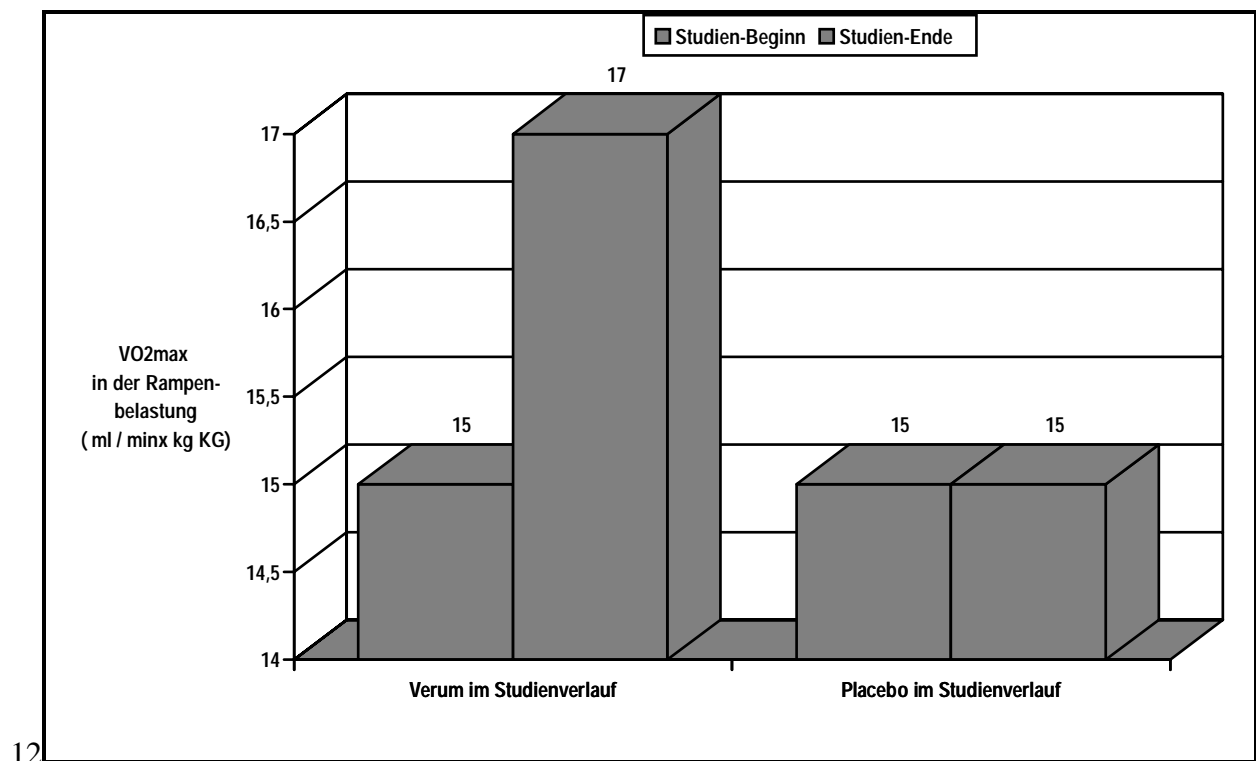


Abbildung 12

4.6 Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle

Aus den spirometrischen Messungen wurden nach der konventionellen, visuellen Methode die Zeitpunkte für den Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle in der Rampen- und der Ausdauerbelastung bezogen auf den Beginn der Belastung ermittelt.

Als Problem erwies sich, daß eine große Zahl von Patienten die anaerobe Schwelle an einem der beiden PT gar nicht erreicht hatte. Damit war eine zahlenmäßige Erfassung nicht möglich. Für alle Patienten mußte daher vor der Auswertung des Datenmaterials eine Umgruppierung nach den folgenden Gesichtspunkten vorgenommen werden.

- Gruppe I: Hatte ein Patient die AT an beiden Tagen erreicht, konnte ein quantitativer statistischer Vergleich vorgenommen werden.
- Gruppe II: Hatte ein Patient die AT nur an einem der beiden PT erreicht, so konnte lediglich die qualitative Aussage getroffen werden, ob sich der Patient verschlechtert oder verbessert hatte.
- Gruppe III: Hatte ein Patient die AT an keinem der beiden PT erreicht, so konnte keine verbindliche Aussage getroffen werden.

Im Ergebnis dessen zeigte sich, daß zu wenige Patienten die AT an beiden PT überhaupt erreicht hatten (Gr. I). Aus diesem Grund beschränkten wir uns auf die qualitative Aussage, ob sich ein Patient verbessert oder verschlechtert hatte.

Ein Patient galt hinsichtlich des Erreichens der AT dann als **gebessert**, wenn der Zeitraum bis zum Erreichen der AT am Studien-Ende größer war als am Studien-Beginn oder wenn die AT am Studien-Ende nicht erreicht worden war, obwohl am Studien-Beginn eine AT bestimmt worden war.

Ein Patient galt dann als **verschlechtert**, wenn der Zeitraum bis zum Erreichen der AT am Studien-Ende kleiner war als am Studien-Beginn oder wenn die AT am Studien-Beginn nicht erreicht worden war, wohingegen sie am Studien-Ende bestimmt worden war.

Bei Patienten, die die AT an keinem der PT erreicht hatten, konnte keine Aussage getroffen werden. Die Zahl dieser Fälle ist jeweils vermerkt.

4.6.1 Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle in der Rampenbelastung

In der V-Gruppe zeigten n= 18 Patienten während der Rampenbelastung eine Verbesserung nach den o.g. Kriterien Sechs Patienten verschlechterten sich.

In der P-Gruppe trat bei n= 10 Patienten eine Verbesserung auf, wohingegen sich n= 14 Patienten verschlechterten Bei n= 11 (V) bzw. n= 10 (P) konnte keine Aussage getroffen werden.

Der Exakte Fisher-Test zeigte mit $p < 0,05$ ein signifikant besseres Ergebnis in der V-Gruppe.

Die Darstellung der Werte erfolgt in der Kontingenztafel der Tabelle 13 und in Abbildung 13.

	Verum	Placebo	Signifikanz
AT- gebessert	18	10	
AT- verschlechtert	6	14	
keine Aussage (keine AT)	11	10	
Fallzahl	n= 35	n= 34	$p < 0,05$

Tabelle 13

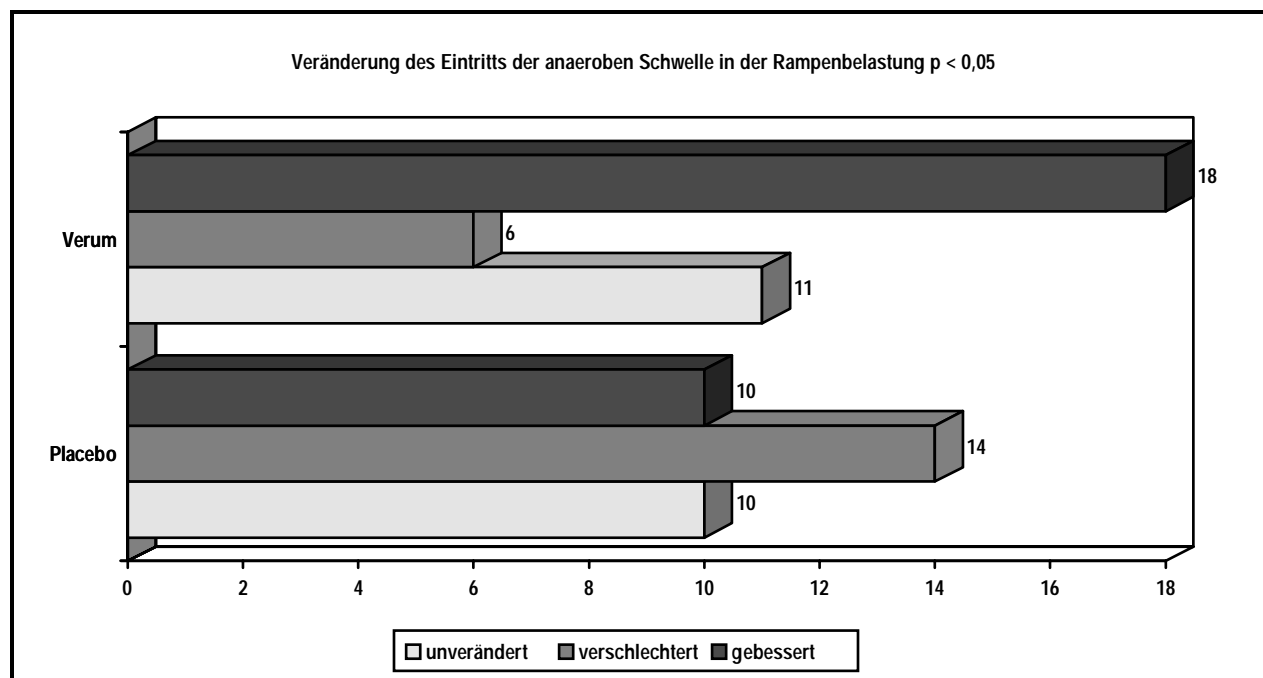


Abbildung 13

4.6.2 Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle in der Ausdauerbelastung

In der V-Gruppe zeigten n= 13 Patienten während der Ausdauerbelastung eine Verbesserung nach den o.g. Kriterien Zwei Patienten verschlechterten sich.

In der P-Gruppe trat bei sieben Patienten eine Verbesserung auf, wohingegen sich neun Patienten verschlechterten Bei n= 18 (V) bzw. n= 18 (P) konnte keine Aussage getroffen werden.

Der Exakte Fisher-Test zeigte mit $p < 0,05$ ein signifikant besseres Ergebnis in der V-Gruppe. Die Darstellung der Werte erfolgt in der Kontingenztafel der Tabelle 14 und in Abbildung 14.

Diese Verbesserung der AT in der V-Gruppe während beider Belastungsregimes entspricht gemäß der Weber-Klassifikation (136; siehe Seite 36) einer Abnahme des Schweregrades der Herzinsuffizienz.

	Verum	Placebo	Signifikanz
AT- gebessert	13	7	
AT- verschlechtert	2	9	
keine Aussage (keine AT)	18	18	
Fallzahl	n= 33	n= 34	$p < 0,05$

Tabelle 14

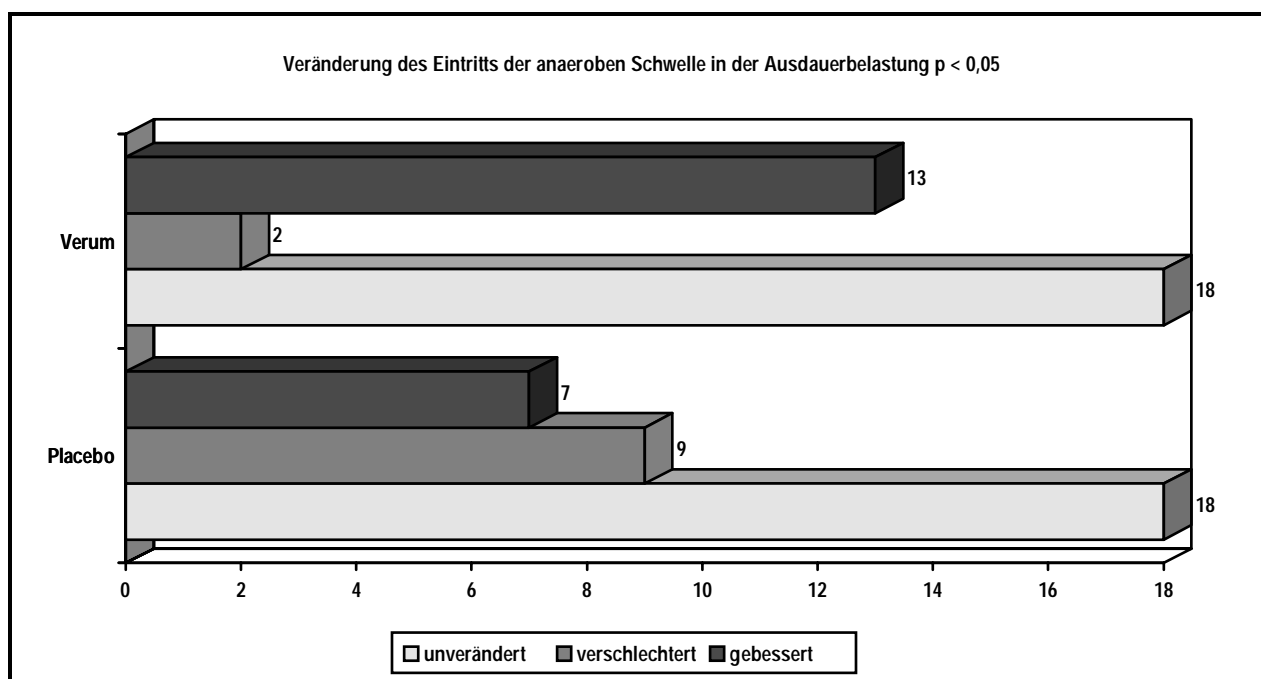


Abbildung 14

4.8 Verträglichkeit und unerwünschte Wirkungen

Während des gesamten Behandlungszeitraumes wurden die Studienteilnehmer an den Prüftagen nach unerwünschten Wirkungen befragt, die unmittelbar mit Beginn der Behandlung aufgetreten waren. Die Einschätzung, ob ein geschildertes Ereignis im sicheren, möglichen, wahrscheinlichen oder unsicheren Zusammenhang zur Prüfmedikation stand, erfolgte durch den Prüfarzt.

Bei keinem Patienten traten unerwünschte Wirkungen auf, die zur Beendigung der Teilnahme an der Studie gezwungen hätten. Kein Patient brach auf Grund von Nebenwirkungen die Therapie von sich aus ab.

Die hohe Tagesdosis von 900 Milligramm wurde von allen Studienteilnehmern toleriert. In anderen Studien mit Li 132 war diese Dosis als geeignet eingeschätzt worden.

Nachgewiesene unerwünschte Wirkungen in der V-Gruppe traten nur bei einem Patienten in Form von Nervosität auf und ein Patient der P-Gruppe gab an, in den ersten vier Wochen der Einnahme Kopfschmerz gehabt zu haben.

Kein sicherer Zusammenhang zur Therapie bestand bei zwei Patienten der V-Gruppe, die über Herzschmerzen klagten und bei zwei weiteren, die unter Schlafstörungen litten. Ein Patient der V-Gruppe gab ein Händezittern im Verlauf der ersten beiden Therapiewochen an.

Keine dieser unerwünschten Wirkungen machte eine Reduktion der Dosis oder eine weitergehende Behandlung erforderlich. Sie traten lediglich zu Beginn der Einnahme auf.

5. DISKUSSION

Das Ziel der vorgelegten Studie bestand in der Bewertung der klinischen Wirksamkeit des Crataegus-Extraktes Li 132 bei 73 Patienten mit milder Herzinsuffizienz.

Zur prätherapeutischen Basisdiagnostik wurden vor Studienbeginn individuelle Befindlichkeit und Symptomatik der Herzinsuffizienz erfragt, objektive Größen der Herz-Kreislauf-Funktion bestimmt, und die Patienten wurden einer Spiroergometrie mit zwei verschiedenen Belastungsregimes (Rampe, Ausdauer) unterzogen.

Da die Mehrzahl der Studienteilnehmer Patienten einer kardiologischen Poliklinik waren, standen bei ihnen auch echokardiographische Daten zur Verfügung.

Nach einem doppelgeblindeten Randomschlüssel wurden 37 Patienten über vier bzw. acht Wochen mit täglich 900 Milligramm Crataegus-Extrakt Li 132 behandelt.

36 Patienten erhielten zeitgleich ein Placebo-Präparat.

Die posttherapeutische Kontrollen umfaßten die erneute Anamneseerhebung, die Bestimmung hämodynamischer Größen und eine Kontroll-Spiroergometrie.

Aus dem Vergleich beider Gruppen wurden folgende Ergebnisse gewonnen.

Das Crataegus-Extrakt Li 132 vermochte im Verlauf der vier- und der achtwöchigen Therapie die globale subjektive Befindlichkeit der untersuchten herzinsuffizienten Patienten im Stadium NYHA II signifikant zu verbessern.

Diese Patienten klagten unter der Behandlung insgesamt weniger häufig über Leistungsminderung, Abgeschlagenheit, Ödemneigung sowie Ermüdbarkeit und Luftnot bei körperlicher Belastung im Alltag.

Global fühlten sich 85,7 % der Patienten unter der Therapie gebessert, wobei in diese Bewertung auch die psychische Befindlichkeit eingeht. Einsehbar ist, daß sich die Steigerung des körperlichen Wohlbefindens positiv auf das Allgemeinbefinden auswirkt.

Im täglichen Leben waren sie eher in der Lage, physische Anforderungen zu bewältigen als die vergleichbare Patientengruppe ohne Medikation. Dadurch ist die Lebensqualität gestiegen.

Die Ergebnisse dieser Studie stehen in Übereinstimmung mit den empirisch gewonnen Erkenntnissen über die kardiale Wirksamkeit von Crataegus (117; 129) und mit den wissenschaftlichen Veröffentlichungen, in denen sich das erkrankungsbedingte Allgemeinbefinden unter der Therapie besserte (23; 35; 38; 42; 76; 78; 85; 91; 101; 116; 127).

Darüberhinaus verzeichnete man in anderen Studien mit Crataegus-Extrakt schon nach drei (78), vier (42; 76; 127) oder sechs Wochen (88; 101) eine Verbesserung der Befindlichkeit.

Hinsichtlich einzelner Symptome der Erkrankung wurden in unserer Studie keine statistisch signifikanten Ergebnisse gefunden. Tendenziell nahmen die Leistungsminderung (siehe Abbildung 7 a) und die Ermüdbarkeit (siehe Abbildung 7 c) am stärksten ab. Dies wird von anderen Studienergebnissen bestätigt, bei denen sich die körperliche Leistungsfähigkeit signifikant verbesserte (5; 78; 85; 88; 111; 116).

Hervorzuheben ist die Wirksamkeit der hohen Tagesdosis von dreimal 300 mg. Dasselbe Präparat vermochte in der geringeren Tagesdosis von 3 x 100 mg (15) die subjektive Befindlichkeit nicht anzuheben.

Die Verbesserung des Befindens und der Rückgang von Kardinalsymptomen der Herz-insuffizienz sind für die klinische Wirkung des Präparates von größter Bedeutung.

Mit einer Reihe von objektiven und für die Herzinsuffizienz validen Parametern wurde in der vorgelegten Studie überprüft, ob das körperliche Leistungsvermögen unter fahrrad-ergometrischer Belastung und die Herz-Kreislauf-Funktion durch Li 132 positiv beeinflusst werden.

Bei kontinuierlich steigender Wattzahl im Rampenprotokoll stieg die Belastbarkeit der behandelten Patienten um 5 Watt (= + 4,1%) an, während sie in der Placebo-Gruppe konstant blieb. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Der Parameter wird als methodisch sehr geeignet bei der Bewertung des Verlaufs einer Herzinsuffizienz-Therapie angesehen (120).

Andere Studien führten zwar auch zu dem Ergebnis, daß die Arbeitstoleranz unter der Crataegus-Therapie zunimmt, jedoch lag die Steigerung dort zwischen minimal etwa 9 bzw. 10% (35; 42)

und maximal 25% (62). Bei der Gabe einer geringeren Dosis (3 x 100 mg/die) trat der Effekt nicht ein (15).

Im Vergleich aller bisher durchgeführten Studien mit Li 132 zeigt sich, daß sich die körperliche Leistungsfähigkeit erst bei Tagesdosen von mehr als 300 Milligramm über einen Behandlungszeitraum von mindestens vier Wochen signifikant bessert.

EICHSTÄDT (35) konnte mit der Radionuklid-Ventrikulographie zeigen, daß dem klinischen Effekt -vor allem der Steigerung der Arbeitstoleranz- eine Erhöhung der Ejektionsfraktion durch Crataegus-Inhaltsstoffe zugrunde liegt.

Der durch die Nachlast (systolischer Blutdruck) und die Herzfrequenz bestimmte O_2 -Verbrauch des Myokards, der über das Druck-Frequenz-Produkt bestimmt wurde, nahm im Verlauf der Studie mit Li 132 weder in Ruhe noch am Ende der Rampenbelastung ab.

Auch in der submaximalen und die Leistungsgrenzen der Patienten nicht überschreitenden Ausdauerbelastung wurde der myokardiale O_2 -Verbrauch durch Li 132 nicht verändert.

HANAK und BRÜCKEL (62); POZENEL (107) sowie SCHMIDT (116) berichteten im Gegensatz dazu, daß das DFP am Ende eines Rampenprotokolls signifikant abnahm.

SCHMIDT (116) konnte mit einer Tagesdosis von 600 mg zeigen, daß bei Maximalbelastung im Rampenprotokoll der mittlere arterielle Blutdruck um 7 mm Hg und die Herzfrequenz um 5 Schläge pro Minute sanken, wohingegen in der Placebo-Gruppe keine signifikante Veränderungen zu verzeichnen war.

IWAMOTO und ISHIZAKI (76) wiesen in ihrer Studie nach, daß sich das Druck-Frequenz-Produkt im Verlauf einer ergometrischen Ausdauerbelastung verminderte.

Es ist zu vermuten, daß der Steigerung von Arbeitstoleranz und Ejektionsfraktion eine myokardiale Kontraktilitätszunahme ohne konsekutiven Sauerstoffmehrverbrauch zugrunde liegt.

Aus in vitro Experimenten ist diesbezüglich bekannt, daß Bestandteile von Li 132 unmittelbar in den myozytären Metabolismus eingreifen (20; 54), wodurch die aerobe Energiegewinnung - auch bei Sauerstoffmangel im myokardialen Gewebe - unterstützt wird.

Nachweislich sind in Crataegus-Extrakten reversible Redoxsysteme enthalten, deren Zufuhr und Akkumulation im Herzmuskel die Atmungskette ökonomisieren können (20). Dadurch würde der Bedarf an Sauerstoff bei gleicher ATP-Syntheserate sinken.

Triterpensäuren hemmen möglicherweise die anaerobe Glycolyse und verschieben unter Sauerstoffmangelbedingungen die energiebereitstellende Reaktionsgleichgewichte hin zu optimaler Ausschöpfung des vorhandenen Sauerstoffs (17; 57; 91).

Dosis- und zeitabhängig greifen Crataegus-Bestandteile in vitro in die mitochondriale Energiegewinnung ein und führen in niedriger Dosis zu einer unvollständigen Entkopplung der oxydativen Phosphorylierung an der Protonen-Translokator-ATPase ("Komplex V") in der Innenmembran von Herzmuskelmitochondrien (75). Aus einem solchen partiellen Entkopplungszustand resultieren der Abfall der ATP-Konzentration in der Mitochondrien-Matrix und der Anstieg des Protonengradienten über der Innenmembran. Die Atmungskette wird rückgekoppelt maximal aktiviert und von der ADP-Konzentration unabhängig.

Darüberhinaus sind Crataegus-Inhaltsstoffe experimentell positiv inotrop. Diese Wirkung soll auf einer Freisetzung intrazellulärer Calcium-Ionen aus dem intrazellulären Membransystem beruhen (5; 11; 16; 38; 42; 49; 54; 73; 76; 86; 88; 91; 97; 28; 137; 138).

Bei den Arbeiten, in denen sich das Druck-Frequenz-Produkt verminderte - also die Nachlast und / oder die Herzschlagfolge abnahmen - wird dem vasodilatativen Effekt von Crataegus-Extrakten die größte Bedeutung beigemessen.

Crataegus bewirkte in den zitierten Studien eine Nachlastsenkung. Die ursächlichen Wirkungen ähnelten denen, wie sie sich an den Koronarien abspielen (PDE-Hemmung, partieller β -Agonismus) oder resultierten aus der zentralen Sedation mit Senkung des Sympathicotonus (39; 110; 140). Als Ergebnis verbesserte sich die periphere Durchblutung (48). Besonders der Skelettmuskel wurde besser perfundiert, hingegen nahm die Hautdurchblutung ab (45).

Die durch Noradrenalin und Angiotensin II verursachte Vasokonstriktion wurde in geringem Umfang kompensiert. Gleichzeitige Injektion von Adrenalin und Crataegus führten teilweise zur Steigerung der muskulären Vasodilatation des Crataegus-Extraktes (45). Als Cofaktor bei der Blutdrucksenkung wird die sedative Wirkung des Präparates diskutiert (39; 110; 140).

Im Ergebnis der verschiedenen, ineinandergreifenden Prozesse erhöhte sich in diesen Versuchen zwar die Resistenz des Myokards gegenüber Sauerstoffmangel (63) und die Abnahme Ischämiebedingter EKG-Korrelate (Anhebung der gesenkten ST-Strecke, Positivierung der negativen T-Welle) (54; 78; 85; 140) und die Zunahme der Resistenz des Myokards unter O₂-Mangelbedingungen (experimentelle Luftzusammensetzung 8% O₂, 92% N₂) schien dies auch zu bestätigen (63).

Die klinische Relevanz und die damit hervorgerufene Verbesserung der Herz-Kreislauf-Funktion konnte jedoch in der vorgelegten Studie mit Li 132 nicht bestätigt werden.

In der spirometrischen Untersuchung wurde gezeigt, daß bei den mit Li 132 behandelten Patienten die respiratorische anaerobe Schwelle in der Rampenbelastung und in der submaximalen Ausdauerbelastung signifikant später eintrat.

Diese Verbesserung entspricht als patientenunabhängiger Parameter einer Verbesserung innerhalb der Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Weber und Janicki um eine Stufe.

Klinisch schlägt sich dies in der schon erwähnten Leistungssteigerung und in der Verminderung der raschen Ermüdbarkeit bei physischer Belastung im Alltag nieder.

Die maximale Sauerstoffventilation zeigte in der Crataegus-Gruppe während der Rampenbelastung eine signifikante Zunahme. In Verbindung mit der Zunahme der Arbeitstoleranz entspricht das einer Ökonomisierung des Gesamtstoffwechsels und einer Zunahme des Herzzeitvolumens unter der Behandlung mit Li 132.

Als Hauptproblem erwies sich bei der Bestimmung der Spirometrie-Daten, daß ein großer Teil der Patienten nicht vollständig auszubelasten war. Sei es, daß die Atem-Maske nicht toleriert wurde oder aber, daß die Patienten in dem Moment, wo die klinisch relevante Umstellung des Metabolismus auf anaerobe Stoffwechsel-Prozesse begann, die Belastung abbrachen.

Aus diesem Grund war die Auswertung der Spirometriedaten nach der V-Slope-Methode unmöglich. Für weitere Studien ist anzustreben, jeden Patienten bis in den "sauren" Bereich hinein auszubelasten, um das Verhalten der anaeroben Schwelle unter der Medikation exakter bestimmen zu können.

Verglichen mit ACE-Hemmern, die zur frühzeitigen Behandlung der milden Herzinsuffizienz empfohlen werden (23a) und die auch bei asymptomatischen Patienten mit signifikanter linksventrikulärer Dysfunktion indiziert zu sein scheinen (SAVE 1992, SOLVD 1992), weisen Crataegus-Extrakte ein ähnliches pharmakodynamisches und klinisches Wirkungsprofil auf. Sie sind Nachlast-senkend und ökonomisieren den aeroben Stoffwechsel peripherer Gewebe, ohne daß ungünstige gegenregulatorische Mechanismen aktiviert werden.

TAUCHERT (127) zeigte in einer randomisierten, doppelblinden Studie an 95 Patienten, daß das Crataegus-Extrakt Li 132 (900 mg Tagesdosis) nach einer achtwöchigen Behandlung die Arbeitstoleranz und den Summen-Beschwerde-Score genauso hochsignifikant verbesserte wie der ACE-Hemmer Captopril (3 x 12,5 Milligramm pro Tag). Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

Dabei verbesserten sich in beiden Behandlungsgruppen (Crataegus und Captopril) die subjektive Befindlichkeit und die Maximalleistung in der Rampenbelastung bereits nach vier Wochen. Nach acht Wochen kam es zu einer weiteren Steigerung.

Der Autor zieht daraus den Schluß, daß Crataegus-Extrakt dem Vergleich mit dem ACE-Hemmer Captopril standhält, daß aber eine Tagesdosis von 900 Milligramm Li 132 noch nicht den Endpunkt der Therapie mit Crataegus-Extrakt darstellt.

In der Studie mit Li 132 konnte gezeigt werden, daß nur sehr selten mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

In der Verum-Gruppe klagte nur ein Patient von 35 ($\approx 2\%$) über eine unerwünschte Wirkung (Nervosität), die sicher im Zusammenhang mit der Medikation in Erscheinung stand.

Der sichere Zusammenhang zwischen einer unerwünschten Wirkung und der Einnahme von Placebo bei einem Patienten (Kopfschmerz) läßt sich nicht kausal erklären.

Als nur unsichere unerwünschte Wirkungen von Li 132 können die Herzschmerzen und die Schlafstörungen gelten, die bei jeweils zwei Patienten der Verum-Gruppe auftraten. Ähnliche unerwünschte Wirkungen verzeichneten auch andere Untersucher (15; 76; 101; 116; 127).

Das seltene Auftreten relevanter unerwünschter Nebenwirkungen verleiht dem Präparat

Li 132 eine besondere Stellung im Therapiekonzept der leichten Herzinsuffizienz. Oft handelt es sich um Patienten mit nur geringen Symptomen, deren Lebensqualität es zu verbessern gilt, ohne ihnen durch die Behandlung Beschwerden zu verursachen.

Über die wirksamen Bestandteile im Crataegus-Extrakt wurden eine Vielzahl von Ergebnissen veröffentlicht.

Die meisten befaßten sich mit den glycosidartigen **Flavenoiden** verschiedener Pflanzenteile. Sie wirken am isolierten Tierherzen koronardilatativ (5; 11; 17; 45; 67; 97; 110; 112; 128). Das Ausmaß der Steigerung des Koronardurchflusses lag je nach methodischem Ansatz zwischen minimal + 20% (54) und maximal + 179% (5).

WEINGES et al. (137) erzielte mit natürlichen und mit biochemisch hergestellten **oligomeren Dehydrocatechinen (oligomere Procyanidine - OPC)** eine Erweiterung der Herzkranzgefäße um mehr als 100%.

RODDEWIG und HENSEL (112) erzielten bei der einmaligen und bei der mehrwöchigen oralen Gabe der isolierte **OPC-Fraktion des Crataegus-Extraktes** bei Hunden eine signifikante Steigerung der Koronarperfusion um 70%. Dieser koronardilatative Effekt ähnelt quantitativ dem von 0,5-1,5 mg Theophyllin (4).

ENGELKING und WILLIG (45) wiesen im Rahmen umfangreicher Messung regionaler Durchblutungsverhältnisse nach, daß das **OPC-Heptahydroxy-Flavanglycosid** Perfusionsveränderungen in Haut, Muskel sowie in den Koronarien verursachte. Die intrakoronare Injektion führte initial durch lokale Dilatation und nachfolgend durch druckpassive Flußsteigerung bei um 6% gestiegenem Blutdruck zur Verbesserung der myokardialen Versorgung.

ERNST (48) zeigte anhand hämorheologischer Experimente, daß sich die mesenteriale Durchblutung bei lokaler Applikation von Crataegus-Extrakt in verschlossene Gefäße verbesserte.

CIPLEA und RICHTER (30) konnten mittels histologischer und histoenzymatischer Experimente an Ratten nachweisen, daß Isoproterenol-induzierte Myokardnekrosen seltener auftraten, wenn die Tiere zuvor mit Allium sativum (Knoblauch) in Kombination mit Crataegus oder mit einer der beiden Substanzen allein behandelt worden waren.

GUENDJEV (59) bestätigte diese Ergebnisse, indem er zeigte, daß der nekrotische Bereich eines Myokardinfarktes viel kleiner war, wenn die Versuchstiere vor und während der operativ gelegten Gefäßligatur mit Crataegus behandelt worden waren. Darüberhinaus stimuliert Crataegus die normale Revaskularisation im Infarktbezirk. Dieser zytoprotektive Effekt unter hypoxischen Bedingungen soll zur Langzeitwirkung beitragen.

Desweiteren sollen Crataegus-Auszüge positiv inotrop wirksam sein (5; 11; 16; 38; 49; 54; 73; 76; 86; 91; 97; 106; 110; 128; 137; 138). Durch Verapamil oder Propanolol künstlich erzeugte Myokardleistungsminderungen wurden beseitigt (54).

Mit Hilfe der Radionuklidventrikulographie und Echokardiographie (35; 42 bzw. 88) wurde der Anstieg des Schlagvolumens und der systolischen Ejektionsfraktion nachgewiesen. Die Steigerungsraten lagen dabei zwischen 5 und 10%. Die beobachtete diuretische Wirkung (63; 85; 87) und die Entstauung des Lungenparenchyms mit Anstieg des arteriellen Sauerstoff-Partialdruckes wurden als Ausdruck einer positiven Inotropie interpretiert (107).

Über den eigentlichen Wirkmechanismus der *monomeren Flavonoide* und der *OPC* gibt es folgende Vorstellungen.

Nach KÜHNAU (87) ist das *Quercetin-3-O-rutinosid* in Pflanzen ein wichtiges reversibles Redoxsystem in der Atmungskette, das - dem Tierkörper zugeführt - einen aktivierenden Angriff als prosthetische Gruppe eines Atmungsenzyms im Myozyt ausüben könne.

WERNZE (138) sprach den *OPC* einen Einfluß auf den zellulären Herzstoffwechsel im Sinne einer Aktivierung der Atmungskette zu. Auch er vermutet, daß *Quercetin* und seine Derivate wie erwähnt diesen Effekt hervorrufen (65).

GABARD und TRUNZLER (54) sahen den Mechanismus in einer dosisabhängigen Phosphodiesteraseinhibition mit Anstieg des 3,5-cAMP-Spiegels, mehr noch aber des 3,5-cGMP-Spiegels in den Zellen der Koronarwänden - resultierend in einer sehr effektiven Dilatation.

Dadurch sei eine Verbesserung der Sauerstoff-Versorgung bei insuffizientem Myokard möglich. Sie fanden gleichfalls, daß die Toleranz des Herzmuskels gegenüber Sauerstoff-Mangel wächst, wahrscheinlich durch das Zusammenwirken von *Catechin* und *L-Epicatechin*, *monomeren Flavanolen* und *OPC*.

Catechin, *Vitexin* und *Kämpferol* weisen in ihren Molekülen strukturelle Konfigurationen auf, die denen der Phosphodiesterase-Hemmer Papaverin und Theophyllin sehr ähnlich sind (68). Somit

könnte das Sauerstoff-Angebot gesteigert, der zelluläre Verbrauch gemindert und die Gewebsvulnerabilität gegenüber Hypoxie gesenkt werden. Es resultiert eine Kontraktilitätszunahme ohne Sauerstoffmehrverbrauch.

SIEGEL konnte andererseits nachweisen, daß in vitro der Koronarwandtonus auch bei sklerotischer Vorschädigung um immerhin 8% unter Crataegus-Behandlung abfällt (122).

Dem gesellt sich der vermutete Effekt der **Triterpensäuren (TTS)** hinzu, den Oxydationsstoffwechsel zu optimieren (Inhibition der anaeroben Glykolyse?) ,was sich im Absinken des Lactat / Pyruvat-Spiegels im Blut niederschlug (17; 61; 91).

POZENEL (107) bestimmte in einer klinischen Studie nach einer ergometrischen Rampenbelastung die arterielle Lactatkonzentration und fand, daß sie nach vierwöchiger Einnahme von 6 ml Crataegut-Tropfen / Tag (verteilt auf 3 Einzeldosen) signifikant abfiel.

Für die TTS **Ursolsäure** ist darüberhinaus aus molekularen Modellversuchen bekannt, daß sie Struktur analogien zum selben myozytären Rezeptor wie Digitoxigenin aufweist (68). Inwieweit Wechselwirkungen mit der ATPase für Glycoside auftreten, ist unbekannt.

Neben den intrazellulären Effekten sollen Crataegus-Inhaltsstoffe auch Wirkungen an Membranen entfalten. Um welche Bestandteile es sich dabei handelt, ist bisher ungeklärt.

Für Crataegus wurde nachgewiesen, daß sich die Anstiegssteilheit der Aktionspotentiale um 50% und die Kontraktionsamplitude erhöhen, daß die Dauer der Aktionspotentiale im Arbeitsmyokard abnimmt und daß die Relaxation verzögert wird (80; 122).

Ursächlich sollen vermehrt Calcium-Ionen aus intramyozytären Speichern bereitgestellt werden (80; 122; 131). Der Anstieg der zytosolischen, kopplungswirksamen Ionenkonzentration führte dann zu der genannten Verbesserung der elektromechanischen Ankopplung am kontraktilem Apparat (106).

In den Herzmuskelzellen von Patienten mit Herzinsuffizienz sind im sarkoplasmatischen Retikulum durchaus genügend Calciumionen für die systolische Freisetzung vorhanden, woraus BEUCKELMANN et al. den Schluß zieht, daß bei der Herzinsuffizienz eine wesentliche Störung der elektromechanischen Ankopplung auf der Ebene des Calcium-Freisetzungskanals zu suchen sei (12).

In weiteren Studien bedürfen diese experimentellen Resultate einer weiteren Untersuchung hinsichtlich ihrer klinischen Effekte.

Die Spiroergometrie ist in diesem Zusammenhang als besonders geeignete und patienten-unabhängige Methode einzuschätzen. Die Patienten sollten jedoch stärker ausbelastet werden als es in der vorgelegten Studie möglich war.

Darüberhinaus sind weitere kardiologische Untersuchungsmethoden zur Objektivierung der Crataegus-Wirkung zu nutzen. Anzustreben sind nicht invasive, für die Erkrankung valide Prüfparameter.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Weißdorn-Extrakte werden seit rund 700 Jahren in der Medizin als Therapeutika eingesetzt. Durch die genaue Beschreibung ihrer Wirkungen hat sich im Verlauf dieser Zeit ein Anwendungsgebiet besonders herauskristallisiert. Bestimmte Crataegus-Inhaltsstoffe wie auch Gesamtauszüge vermögen Klinik und Befindlichkeit von Patienten zu verbessern, die an einer noch nicht digitalisbedürftigen Herzinsuffizienz leiden.

Das Ziel dieser Studie bestand darin, den therapeutischen Wert des Präparates Li 132 bei dieser Erkrankung in einer kontrollierten, klinischen Phase-II-Studie zu bestimmen.

Dazu wurden 14 Patienten über vier Wochen und 23 Patienten über acht Wochen mit einer Tagesdosis von 900 Milligramm des Auszug Li 132 aus *Crataegus laevigata* (2,2 % Flavenoide) behandelt. Eine zeitgleich behandelte Kontrollgruppe erhielt vier (12 Patienten) bzw. acht Wochen (24 Patienten) ein optisch und geschmacklich gleiches Scheinpräparat.

Li 132 vermag die Hauptbeschwerden der Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II "Leistungsminderung" und "Ermüdbarkeit bei körperlicher Belastung" zu senken und die Gesamtbefindlichkeit, die mittels eines Summen-Scores bestimmt wurde, deutlich zu verbessern. Der Effekt tritt bereits nach vier Wochen auf und hält über acht Wochen an. Dadurch erhöht sich die Lebensqualität signifikant und mehr als 85 % der behandelten Patienten fühlen sich global gebessert.

In einer fahrradergometrischen Belastung, verbunden mit einer Atemfunktionsdiagnostik, ließ sich zeigen, daß sich bei kontinuierlich steigender Last die mit *Crataegus* behandelten Patienten gegenüber denen der Placebo-Gruppe hinsichtlich der erreichten Leistungsfähigkeit um 4,1% bzw. 5 Watt verbesserten.

Die kardiale Nachlast und damit der myokardiale Sauerstoff-Verbrauchs am Ende der Rampe veränderten sich jedoch nicht.

In der submaximalen Ausdauerbelastung blieben der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz bei den mit Li 132 behandelten Patienten ebenso unverändert.

Der Zeitraum bis zum Eintritt der respiratorischen anaeroben Schwelle verkürzte sich in der Crataegus-Gruppe statistisch signifikant während beider Belastungsphasen. Die Patienten verbesserten sich damit innerhalb der Weber-Klassifikation um durchschnittlich eine Stufe.

Die maximale Sauerstoff-Ventilation als Ausdruck eines ökonomischer arbeitenden Stoffwechsels nahm bei den mit Li 132 behandelten Patienten statistisch signifikant während der Rampenbelastung zu.

Crataegus entfaltet demnach bei einer kontinuierlich steigenden Belastung und bei submaximaler Dauerbelastung objektivierbare klinische Wirkungen im Sinne einer Erhöhung des Herzzeitvolumens. Es ökonomisiert den aeroben Stoffwechsel des Myokards und der peripheren Gewebe und trägt entscheidend zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Abnahme der Hauptbeschwerden der Herzinsuffizienz bei.

Das Präparat ist in einer Tagesdosis von 900 Milligramm hinsichtlich der klinischen Wirksamkeit vergleichbar mit der üblichen Dosis des ACE-Hemmers Captopril.

Die Rate der unerwünschten Wirkungen ist als sehr gering einzustufen. Bei allen Patienten trat nur eine sicher im Zusammenhang zur Li 132-Einnahme stehende Wirkung auf (Nervosität).

Aus diesen Ergebnissen kann gefolgert werden, daß das Crataegus-Präparat Li 132 in einer Tagesdosis von 900 Milligramm zur Behandlung der myogenen oder hypertensiven Herzinsuffizienz im Stadium NYHA II zu empfehlen ist, da es bei sehr geringer Nebenwirkungsrate objektiv nachweisbare klinische Wirkungen hat und die subjektive Befindlichkeit und damit die Lebensqualität der Patienten erhöht.

7. Literaturverzeichnis

- 1-Agostini PG.** Afterload reduction. A comparison of Captopril and nifedipine in dilated cardiomyopathy. British Heart Journal 1986; 55: pp.391
- 2-Alicandri,C.** Vergleich von Captopril und Digoxin bei leichter bis mittelschwerer Herzinsuffizienz. Postgraduate Medical Journal 1986; Suppl.1: pp.170
- 3-American Heart Association.** Coronary Risk Handbook. AHA Dallas, Texas, 1973
- 4-Ammon HPT, Händel M.** Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie. Teil a: Toxikologie, Planta medica 1981; 43 (2): 105-120
- 5-Ammon HPT, Händel M.** Crataegus, Toxikologie und Pharmakologie. Teil b: Pharmakodynamik. Planta med. 1981; 43 (3): S.209-239
- 6-Anschütz F.** Herzinsuffizienz-Erkennung und Behandlung in der Praxis. Basel: Aesopus-Verlag, 1988
- 7-Astrand PO, Rodahl K.** Textbook of Work Physiology. 3.Aufl. New York: McGraw-Hill, 1986

- 8-Benge W, Litchfield RL, Marcus ML.** Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. Circulation 1980, 61: pp.955-959
- 9-Berger F.** Handbuch der Drogenkunde. Band 3/4 Wien-Düsseldorf: Verlag für Medizinische Wissenschaften Wilhelm Maudrich, 1954
- 10-Bergler-Klein J, Globits S, Stefenelli T, Mayr H, Porenta G.** Pimobendan (UDCG 115 BS) in der Langzeittherapie der chronischen Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie 1992, 81: 546-552
- 11-Bersin T, Müller A, Schwarz H.** Über Inhaltsstoffe von Crataegus oxyacantha L. Arzneimittelforschung 1955, 5: 490-491
- 12-Beuckelmann DJ, Lindner M, Näbauer M, Erdmann E.** Calciumionen-Gehalt des sarkoplasmatischen Retikulums bei Herzinsuffizienz. Zeitschrift f. Kardiologie 1993, 82: 19 ff.
- 13-Blanke P, Sonntag F, Schmitz H.** Untersuchungen zur Wirkung von Nisoldipin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Klinische Medizin 1992, 47: 119-123
- 14-Blesken R.** Crataegus in der Kardiologie. Fortschritte in der Medizin 1992, 110 (15): 290-292
- 15-Bödigheimer K, Chase D.** Wirksamkeit von Weißdorn-Extrakt in der Dosierung 3mal 100 mg täglich. Münchener Medizinische Wochenschrift 1994, 136 (Suppl. 1): 7-13
- 16-Böhm K.** Ergebnisse der Crataegus-Forschung. Arzneimittelforschung 1956, 6: 38-41
- 17-Böhm K.** Ergebnisse der Crataegus-Forschung. Ärztliche Forschung 1955, 9 (9): 442 ff.
- 18-Bornkessel B, Heinzl S.** ACE-Hemmer und Herzinsuffizienz. Ergebnisse der STUDIES OF LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION (SOLVD). Med. Monatszeitschrift für Pharmazeuten 1992, 15 (3): 76-80
- 19-Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS et al.** Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic-receptor density in failing human hearts. New England Journal of Medicine 1982, 307: 205-211
- 20-Brockhaus Enzyklopädie, 19.Aufl., 1992, 17.Band, F.A.Brockhaus Verlag**
- 21-Brockhaus Enzyklopädie, 19.Aufl., 1992, 10.Band, F.A.Brockhaus Verlag**
- 22-Brockhaus Enzyklopädie, 19.Aufl., 1992, 3.Band, F.A.Brockhaus Verlag**
- 23-Brüggemann W.** Phytotherapie, ein Teil der modernen Medizin.

- 23 a-Bubenheimer P.** Aktuelles Schema zur Behandlung der Herzinsuffizienz. In: Herzinsuffizienz aktuell. Springer-Verlag 1994, Heft 10: 15
- 24-Bühlmann A.** Klinische Funktionsprüfung des Herzens. Schweizerische Med. Wochenschrift 1965, 40: 1327-1332
- 25-Bunc V, Heller J, Bojanovsky I, Sprynarová S, Novák J.** Determination of the Anaerobic Threshold in Various Ergometric Tests. In: Löllgen H, Mellerowicz H. Progress in Ergometry- Quality Control and Test Criteria. 5th International Seminar on Ergometry. Berlin-Heidelberg-New York-Tokio: Springer-Verlag, 1984
- 26-Büttner A, Kollenbaum V-E.** Entspannungsverfahren in der kardiologischen Rehabilitation. In: 4.Holmer Kolloquium. Verhaltensmedizinische Aspekte der KHK. Erlangen: perimed Fachbuch, 1990: 87-91
- 27-Caidahl K.** Relation between cardiac dyspnea and left ventricular function-A non-invasive study of 67-year-old-men. Acta Medica Scandinavica 1987, Suppl 719
- 28-Captopril-Digoxin Multicenter Research Group.** Comparative effects of therapy with Captopril and Digoxin in patients with mild to moderate heart failure. J. of American Medical Assessment 1988, 259: 539
- 29-Captopril Multicenter Research Group.** A placebo-controlled trial of Captopril in refractory chronic congestive heart failure. Journal of American Cardiology 1983, 2: pp.755
- 30-Ciplea AG, Richter K-D.** The Protektive Effect of Allium sativum and Crataegus on Isoprenaline-Induced Tissue Necroses in Rats. Arzneimittelforschung 1988, 11: 1583-1592
- 31-Clifton GD.** Clinical Pharmacology of a new Inotrope/Vasodilator in healthy males -6-Piperidino-2(1H)-Quinolin HCl. Clinical Pharmacological Therapy 1992: 150
- 32-Cohn JN.** Current therapy of the failing heart. Circulation 1988, 78: pp.1099
- 33-Consensus-Konferenz.** Therapie der Herzinsuffizienz. Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Herz-und Kreislaufforschung. Zeitschrift für Kardiologie 1993, 82: 200-206
- 34-Cowley AJ, Fullwood LJ, Muller AF, Stainer K.** Exercise capability in heart failure: is cardiac output important after all?. The Lancet 1991, 337: 771-773
- 35-Danne O, Eichstädt H, Störk T, Möckel M, Hochrein H.** Hämodynamische Effekte von oligomeren Procyanidinen bei Patienten mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Zeitschrift für Kardiologie 1993, 82 (Suppl.1): 54 ff.
- 36-DiBianco R, Shabetai R, Kostuk W.** A comparison of oral Milrinone, Digoxin and their combination in the treatment of patients with chronic heart failure. New England Journal of Medicine 1989, 320: pp.677
- 37-Dickstein K, Barvik S, Aersland T, Snapinn S, Karlsson J.** A Comparison of Methodologies in Detection of the Anaerobic Threshold. Circulation 1990, 81 (Suppl.II): pp II 38-II 46
- 38-Diener H.** Arzneipflanzen und Drogen. Leipzig: Fachbuchverlag Leipzig: 99-102
- 39-Della-Loggia R, Tubaro A, Redaelli C.** Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them. Riv. Neurol. 1981, 51 (5): 297-310
- 40-Eder M, Gedigk P.** Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie. 32.Aufl. Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokio, 1986
- 41-Ehsani AA, Ogawa T, Miller TR et al.** Exercise training improves left ventricular systolic function in older men. Circulation 1991, 83: 96-103

- 42-Eichstädt H, Bäder M, Danne O, Kaiser W, Stein U, Felix R.** Crataegus-Extrakt hilft Patienten mit NYHA II-Herzinsuffizienz. Therapiewoche 1989, 39: 3288-3296
- 43-Elkayam U, Amin J, Mehra A, Vasquez J, Weber L, Rahimtoola SH.** A prospective, randomized, double-blind crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipin therapy with that of ISDN and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. Circulation 1990, 82: 1954-1961
- 44-Elsner D, Müntze A, Ferstl B, Kromer EP et al.** Akute und chronische Wirkung der Endopeptidase-Hemmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz: Hämodynamische und hormonale Effekte von Candoxatril. Klinische Wochenschrift 1992, 69 (Suppl.XXIII): 143 ff.
- 45-Engelking R, Willig F.** Die Wirkung eines Crataegus-Wirkstoffes (Heptahydroxyflavanglykosid) in wäßriger Lösung auf Herz und Kreislauf von Hunden. Arzneimittelforschung 1958, 8 (39):39-42
- 46-"Ergospirometrie"-Fortbildungsveranstaltung der Berliner Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislaufferkrankungen e.V. und des Berliner Sportärztebundes e.V.** (1992), persönliche Aufzeichnungen
- 47-Erlemeier H-H, Kupper W, Bleifeld W.** Ergebnisse der oralen Lang zeittherapie mit Xamoterol. Herz/Kreislaufforschung 1991, 23: 417-420
- 48-Ernst FD.** Hämodynamische und hämorheologische Wirkungen von Crataegus-Extrakt. Münchener Medizinische Wochenschrift 1994, 136 (Suppl. 1): 57-61
- 49-Extra Pharmacopoeia Martindale 25.**Auflage (edited by Todd RG.The Pharmaceutical Press, 1967: 537
- 50-Feldman MD, Copelas L, Gwathmey LK, Philips P et al.** Deficient production of cyclic AMP: pharmacologic evidence of an important cause of contractile dysfunction in patients with end-stage heart failure. Circulation 1987, 75: 331-339
- 50a-Feldman AM, Bristow MR, Parmley WW et al.** Effects of Vesnarinone on morbidity and mortality in patients with heart failure. New England Journal of Medicine 1993, 329: 149-55
- 51-Fiedler U, Hildebrand G.** Aminopurine aus Aesculus Hippocastanum L. Arzneimittelforschung 1955, 5: 447-453
- 51a-Fischer ML, Gottlieb SS, Plotnick GD, Greenberg NL.** Beneficial effects of Metoprolol in heart failure associated with coronary artery disease: A randomized trial. J Am Coll Cardiol 1994, 23: 945-50
- 52-4th International Symposium on Cardiovascular Pharmakotherapy,** Genf, April 1991
- 53-Franciosa JA, Park M, Levine TB.** Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. American Journal of Cardiology 1981, 47: 33-39
- 54-Gabard B, Trunzler G.** Zur Pharmakologie von Crataegus. In: Rietbrock, Schnieders, Schuster: Wandlungen in der Therapie der Herzinsuffizienz. Braunschweig: Vieweg-Verlag, 1983: 43-53
- 55-Gerlach EH.** Die Erscheinungen der Herzinsuffizienz in den verschiedenen Altersstufen. Ärztliche Forschung 1964, 18 (4): 208 ff.
- 56-Giles T, Quiroz A, Roffidal LE, Marder H, Sander GE.** Prolonged hemodynamic benefits from a high-dose bolus injection of human atrial natriuretic factor in congestive heart failure. Clinical Pharmacological Therapy 1991, 50: 557

- 57-Graham TE.** Measurement and Interpretation of Lactatae. In: Löllgen H, Mellerowicz H. Progress in Ergometry-Quality. Control and Test Criteria. 5th International Seminar on Ergometry. Berlin-Heidelberg-New York-Tokio: Springer-Verlag, 1984
- 57a Goldman L, Cook EF.** The decline in ischemic heart disease mortality rates. Ann Intern Med 1984, 6: 825-36
- 58-Gronda E.** Hämodynamische Radionuklid-Ventrikulographie und ergometrische Untersuchungen einer Captopril-Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz. Postgraduate Medical Journal 1986, 62 (Suppl.1): pp.167
- 59-Guendjev Z.** Experimental Myocardial Infarction of the Rat and Stimulation of the Revascularization by the Flavenoid Drug Crataemon. Arzneimittelforschung 1977, 27(28): 1576-1579
- 60-Hahn F, Klinkhammer F, Oberdorf A.** Darstellung und pharmakologische Untersuchungen eines neuen therapeutischen Wirkstoffes aus C.oxyacantha. Arzneimittelforschung 1960, 10: 825-828
- 61-Hammerl H, Kränzl C, Pichler O, Studlar M.** Klinisch-experimentelle Stoffwechseluntersuchungen mit einem Crataegus-Extrakt. Ärztliche Forschung 1967, 21 (7): 261 ff.
- 62-Hanak T, Brückel M-H.** Behandlung von leichten stabilen Formen der Angina pectoris mit Crataegutt novo (R). Therapiewoche 1983, 33: 4331-4333
- 63-Harth V.** Crataegus in Experiment und Therapie. Therapiewoche 1950, 10: S.560-563
- 64-Haufe MC, Weil J, Ernst JE, Gerzer R, Theisen K.** Hämodynamische und medikamentöse Beeinflussung der stimulierten ANF-Sekretion. Zeitschrift für Kardiologie 78, Heft8 (1989), S.532-537
- 65-Heymann E, Frank E.** Ärztliche Forschung 1956, 10: 248-305
- 66-Hildegard von Bingen.** Buch 3 "Von den Bäumen" (übersetzt durch Dr.phil.Marie-Luise Portmann), Basel: Baseler Hildegard-Gesellschaft, 1982
- 67-Hockerts T, Mülke G.** Beitrag zur Frage einer Coronarwirkung von wässrigen Extrakten aus Crataegus-Droge. Arzneimittelforschung 1955, 5: 755-757
- 68-Höltje HD.** Wirkmechanismen von Crataegus-Inhaltsstoffen.Münchener Medizinische Wochenschrift 1994, 136 (Suppl. 1): 61-65
- 69-Holtz J.** Lebenserwartung bei Herzinsuffizienz. Lebensversicherungsmedizin 1986, 4: 108-113
- 70-Holubarsch C, Hasenfuß G, Thierfelder L, Heiss HW, Just H.** Vasodilatation und positive Inotropie des Phosphodiesterasehemmers Enoximon. Zeitschrift für Kardiologie 1991, 80 (Suppl.4): 35-40
- 71-Holubarsch C, Walde T, Moderson D, Pieske B et al.** Konzentrationsabhängige Separation zwischen dopaminerger und Beta-Rezeptor-agonistischer Wirkung von Epinin. Zeitschrift für Kardiologie 1993, 82 (Suppl.1): 21 ff.
- 72-Hoppe HA.** Drogenkunde. Bd.1, Berlin-New York: Walter de Gruyter-Verlag, 1975
- 73-Internationaler Kongreß für Arzneipflanzenforschung** 6.-10.9.1976 , München. Pharmazeutischer Zeitung 1976, 121 (36): 1428-1433
- 74-Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M.** Evaluation of the Severity of Heart Failure Using Ventilatory Gas Analysis. Circulation 1990, 81 (Suppl. II): pp II 31-II 37
- 75-Ivancheva E, Tomov T, Russanov E.** Effect of crataemon on the respiration of isolated mitochondria. Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgaria 1976, 2 (2): 35-41

- 76-Iwamoto M, Ishizaki T, Sato T.** Klinische Wirkungen von Crataegutt(R) bei Herzerkrankungen ischämischer und/oder hypertensiver Genese. *Planta Medica* 1981, 42: 1-16
- 77-Jennings GL, Esler MD.** Circulatory Regulation at Rest and Exercise and the Functional Assessment of Patients With Congestive Heart Failure. *Circul.* 1990, 81 (Suppl.II): pp II 5-II 13
- 78-Julius M.** Klinische Erfahrungen über die Behandlung von Herzkrankheiten mit parenteralen Crataegus-Gaben. *Ärztliche Forschung* 1959, 13: I/276-I/292
- 79-Kahles H, Dreyling M, Kaposciok J, Riegger AJG.** Validisierung indirekter myokardialer Sauerstoffverbrauchsparmeter bei Patienten mit normaler und pathologisch veränderter Ventrikelfunktion. *Zeitschrift für Kardiologie* 1989, 78: 285-293
- 80-Kammermeier H.** Wirkung eines Crataegus-Extraktes auf das Kontraktionsverhalten und den Sauerstoffverbrauch isolierter Herzmuskelzellen. Symposium "Crataegus als pflanzliches Cardiacum-Forschungsergebnisse 1990-1993", Köln, 10.-11.9.1993
- 81-Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ.** Clinical, Hemodynamic and Sympathetic Neural Correlates of Heart Rate Variability in Congestive Heart Failure. *American Journal of Cardiology* 1992, 69: 761-767
- 82-Klepzig M, Strauer BE.** Was ist gesichert in der Therapie der Herzinsuffizienz ?. *Internist* 1987, 28: 30-43
- 83-Knauf H, Mutschler E.** Diuretika-Prinzipien der klinischen Anwendung. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1986: 129-138
- 84-Kommission E (Schnieders B; im Auftrag des Bundesgesundheitsamtes).** Bekanntmachung über die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln. Kommission E (22.12.1983). *Der Bundesanzeiger* 3.1.1984
- 85-Koppermann E.** Klinisch-experimentelle Studien über die Wirkung eines injizierbaren Crataegus-Extraktes. *Ärztliche Forschung* 1956, 10 (12): 585 ff.
- 86-Kranen-Fiedler U.** Kurze Mitteilungen:Inhaltsstoffe des Crataegus. *Arzneimittelforschung* 1955, 5: 757-758
- 87-Kühnau J.** Rutin, ein neuer wasserlöslicher Wirkstoff von Vitamincharakter. *Klinische Wochenschrift* 1949, 17/18: 294-297
- 88-Kümmell, Schreiber K, von Koenen J.** Untersuchungen zur Therapie mit Crataegus. *Herzmedizin* 1987, 5: 157-165
- 89-Lengfelder W, Senges J.** Diagnostik nach akutem Herzinfarkt. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1992, 31/32: 1197-1200
- 90-Linde M, Ohnhaus EE, Kirch W.** Lack of negative-inotropic effects of nisoldipine in patients with CHF assessed by impedance- and mechanocardiography. In: Lichtlen PR, Hugenholtz PG. Nisoldipine. Stuttgart-New York: Schattauer-Verlag, 1988: 107-111
- 91-List PH, Hörhammer L.** Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1973
- 92-Löllgen H, Ulmer H-V.** Ergometrie-Empfehlungen zur Durchführung und Bewertung ergometrischer Untersuchungen. *Klinische Wochenschrift* 1985, 63: 651-677
- 93-Löllgen H.** Kardiopulmonale Funktionsdiagnostik. CIBA Geigy GmbH Wehr/Baden, 1983
- 94-Lorrell BH, Grossmann W.** Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiomyopathies. In: Stone PH, Antman EM. Calcium channel blocking agents in the treatment of cardiomyopathies. New York: Future Publishing Company, Inc. Mount Kisco, 1983: 415-441

95-Magnani B. Captopril bei leichter Herzinsuffizienz: Erste Beobachtungen einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten multizentrischen Langzeitstudie. Postgraduate Medical Journal 1986, 62 (Suppl.1): pp.153

96-Massie BM, Conway M, Youge R, Frostick S et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: Relation to clinical severity and blood flow. Circulation 1987, 76: 1009-1019

97-Mävers WH, Hensel H. Veränderung der lokalen Myocarddurchblutung nach oraler Gabe eines Crataegusextraktes bei nicht narkotisierten Hunden. Arzneimittelforschung 1974, 24: 783-785

98-McFate Smith W. Epidemiology of CHF. American Journal of Cardiology 1985, 55

99-McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. New England Journal of Medicine 1971, 285: 1441-1446

100-Mellerowicz H, Nowacki P. Vergleichende Untersuchungen von Atem-und Kreislauffunktionen bei physikalisch gleicher ergometrischer Arbeit im Stehen, Sitzen und Liegen. Zeitschrift für Kreislaufforschung 1961, 50: 1002-1013

101-O`Conelly M, Bernhöft G, Bartsch G. Behandlung älterer, multimorbider Patienten mit stenokardischen Beschwerden. Therapiewoche 1987, 37: 3587-3600

102-Osterziel KJ, Hänlein D, Willenbrock R, Dietz R. Beziehung zwischen Reninsystem und parasympathischem Nervensystem bei Herzinsuffizienz. Zeitschrift für Kardiologie 1993, 82: 406-410

103-Packer M. Prolonging life in patients with CHF: the next frontier. Circulation 1987, 75 (Suppl.4)

104-Packer M. Therapeutic options in the management of chronic heart failure. Circulation 1989, 79: pp.198

105-Pardee H. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart. New York Heart Association, New York, 1942: 9-10

106-Pöpping S, Fischer Y, Kammermeier H. Crataegus-Wirkung auf Kontraktion und O₂-Verbrauch isolierter Herzzellen. Münchener Medizinische Wochenschrift 1994, 136 (Suppl. 1): 39-47

107-Pozenel H. Nachlassende Leistungsfähigkeit des Herzens-Eine offene Vergleichsstudie von CRATAEGUS-GUTT(R) Tropfen gegenüber alleiniger Physiotherapie. Zeitschrift für Allgemeinmedizin 1986, 62: 526-530

108-Prange-Morgenstern I. Bewegungstherapie in der kardiologischen Rehabilitation. 2.Holmer Kolloquium: Grundlagen der Rehabilitation Koronarkranker. Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft mbH, 1990: 39

109-Reindell H, Bubenheimer P, Dickhuth H-H, Görnandt L. Funktionsdiagnostik des gesunden und des kranken Herzens. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 1988

110-Rewerski W, Piechocki T, Rylski M, Lewak S. Einige pharmakologische Eigenschaften der aus Weißdorn (Crataegus oxyacantha) isolierten oligomeren Procyanidine. Arzneimittelforschung 1971, 6: 886-887

111-Riecker G. Handbuch der Inneren Medizin. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 1984: 593 ff.

- 112-Roddewig C, Hensel H.** Reaktion der lokalen Myocarddurchblutung von wachen Hunden und narkotisierten Katzen auf orale und parenterale Applikation einer Crataegusfraktion (oligomere Procyanidine). *Arzneimittelforschung* 1977, 27 (7): 1407-1410
- 113-Ruggeri A, Borghi A, Ottani F, Cianfrocca C et al.** Acute antiischemic effects of Enoximone in patients with stable angina. *Clinical Pharmacological Therapy* 1992, 51 (2): pp.151
- 114-Ruggeri A.** Different positive inotropic to vasorelaxant activity ratio of phosphodiesterase inhibitors: Enoximone versus Aminophylline. *Clinical Pharmacological Therapy* 1992, 51 (2): 151
- 115-Scheuermann M, Willenbrock R, Osterziel KJ, Dietz R.** Verminderte ANF-Freisetzung als Ursache der abgeschwächten Diurese bei leichter Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 1993, 82 (Suppl.3): 53 ff.
- 116-Schmidt U, Kuhn U, Ploch M, Hübner WD.** Wirksamkeit des Extraktes Li 132 (600 mg / Tag) bei 8-wöchiger Therapie. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1994, 136 (Suppl. 1): 7-13
- 117-Schneider W.** Lexikon zur Arzneimittelgeschichte. Band IV "Pflanzliche Drogen"
- 118-Schneider W.** Lexikon zur Arzneimittelgeschichte. Band V/1 "Pflanzliche Drogen"
- 119-Scholz M, Fuchs M, Kaltenbach M, Schneider W.** Gallopamil bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie* 1993, 82 (Suppl.1): 54
- 120-Schulz V.** Übersicht der klinischen Studien mit Crataegus-Extrakten bis 1990. Symposium "Crataegus als pflanzliches Cardiacum-Forschungsergebnisse 1990-1993", Köln, 10.-11.9.1993
- 121-Semigenovský B, Havlicková L, Vránová J.** Ergometry: A Method for the Adjusted Common Functional and Metabolic Response Testing. In Löllgen H, Mellerowicz H. *Progress in Ergometry-Quality Control and Test Criteria. 5th International Seminar on Ergometry.* Berlin-Heidelberg-New York-Tokio: Springer-Verlag, 1984
- 122-Siegel G, Casper U, Walter H, Hetzer R.** Weißdorn-Extrakt Li 132. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1994, 136 (Suppl. 1): 47-57
- 123-Steinegger E, Hänsel R.** Lehrbuch der Pharmakognosis und Phytopharmazie. Berlin-Heidelberg-New York-London-Tokyo: Springer-Verlag, 1988: 580
- 124-Sullivan MJ, Cobb FR.** The Anaerobic Treshold in Chronic Heart Failure.Relation to Blood Lactate, Ventilatory Basis, Reproducibility and Response to Exercise Training. *Circulation* 1990, 81 (Suppl.II): .II 47 - II 58
- 125-Sutton GC.** Epidemiological Aspects of Heart Failure. Proceeding of a Symposium Heart Failure: Direction for the 1990s, Satellite to the Congress of the European Society of Cardiology, Nice, France (1989). *American Heart Journal* 1989, 120 (Suppl.6, Part 2): 1538-1540
- 126-Tango M, Lyngborg K, Mehlsen J, Svendsen TL, Trap-Jensen J.** Xamoterol in severe congestive heart failure:long-term oral treatment, a double-blind randomised study. *International Journal of Cardiology* 1991, 34: 63-68
- 127-Tauchert M, Ploch M, Hübner WD.** Wirksamkeit des Weißdorn-Extraktes Li 132 im Vergleich mit Captopril. *Münchener Medizinische Wochenschrift* 1994, 136 (Suppl. 1): 27-35
- 128-Trunzler G, Schuler E.** Vergleichende Studien über Wirkungen eines Crataegus-Extraktes, von Digitoxin, Digoxin und g-Strophantin am isolierten Warmblüterherzen. *Arzneimittelforschung* 1962, 12: 198-202
- 129-Ullensperger R.** Die Entwicklung der Crataegusforschung. *Planta medica* 1953, 1 (1/2): 43

- 130-Uretsky BF, Jessup M, Konstam MA, Dec GW.** Multicenter trial of oral enoximone in patients with moderate to moderately severe congestive heart failure. *Circulation* 1990, 82: 774-780
- 131-Vogel G, Gaisbauer M, Winkler W.** Phytotherapie in der Praxis. Köln: Deutscher Ärzte Verlag, 1990
- 132-Vogel G.** Vorhersagbarkeit der Wirkung von Drogenkombinationen-ja oder nein. *Arzneimittelforschung* 1975, 25 (9): 1356-1365
- 133-Wagner H.** Pharmazeutische Biologie 2:Drogen und ihre Inhaltsstoffe. Stuttgart-New York: Gustav-Fischer-Verlag, 1988
- 134-Wasserman K.** New Concepts in Assessing Cardiovascular Function. *Circulation* 1988, 78: 1060-1071
- 135-Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ.** Gas Exchange Theory and the Lactic Acidosis (Anaerobic) Threshold. *Circulation* 1990, 81 (Suppl.II): II 14-II 30
- 136-Weber, Janicki.** Cardiopulmonary Exercise Testing: Physiologic Principles and Clinical Applications. Philadelphia: WB Saunders Co., 1986
- 137-Weinges K, Kloss P, Trunzler G, Schuler E.** Über kreislaufwirksame dimere und oligomere Dehydrocatechine. *Planta Medica* 1971, 4: 61-65
- 138-Wernze H.** Hämodynamische Untersuchungen zur Frage der Wirkungsweise von Crataegus-Extraktes bei kardialer Insuffizienz. *Zeitschrift für Kreislaufforschung* 1958, 47: 514-534
- 139-Wilson JR, Fink L, Maris J, Ferraro N et al.** Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patient with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* 1985, 71: 57-62
- 140-Windus H.** Crataegus in der Behandlung der Herzkrankheiten. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1956, 80: 1429-1430
- 141-Xamoterol Study Group.** Double-blind, placebo-controlled comparison of Digoxin and Xamoterol in chronic heart failure. *The Lancet* 1988, I: 489
- 142-Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M.** Hemodynamic, Renal, and Hormonal Responses to Brain Natriuretic Peptide Infusion in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* 1991, 84: 1581-1588
- 143-Zimmermann BG.** Adrenergic Facilitation by Angiotensin: Does it serve a physiological function? *Clinical Science* 1981: 11-16
- 144 Persönliche Notizen vom 43. Deutschen Ärztekongreß in Berlin, 25. Mai 1994, Vortrag Herr R. Schoeller** "Rationale Arzneimitteltherapie in der Praxis - Koronare Herzkrankheit"
- 145 Persönliche Notizen vom 43. Deutschen Ärztekongreß in Berlin, 25. Mai 1994, Vortrag Herrn R.Dietz** "Rationale Arzneimitteltherapie in der Praxis - Herzinsuffizienz"
- 146 Rote Liste® 1994, Kennziffer 54 096 / 097**

8. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank für die sehr gute Zusammenarbeit gilt dem Betreuer meiner Promotionsarbeit Herrn Privatdozent Dr. med. Förster und Frau Dr. med. Förster. Beide haben mir 1990 die Möglichkeit verschafft, an dieser Studie mitzuarbeiten. Sie gaben mir bei der Bearbeitung des Themas wichtige gedankliche Anstöße. Ich danke Herrn Doktor Förster außerdem für die abschließende Durchsicht.

Desweiteren danke ich den Mitarbeitern der LICHTWER PHARMA GmbH Berlin, insbesondere Herrn Dr. Ploch, für die Möglichkeit, daß ich an dieser Studie teilnehmen konnte. Mein spezieller Dank gilt außerdem den Mitarbeitern der Klinik für Naturheilkunde der Freien Universität Berlin, insbesondere Herrn Wolfstädter, für die Nutzung der Computer-Software.